

Hungarian Medical Journal

August 2, 1998. Volume 139. No. 31.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Practical considerations of the immunoprophylaxis against hepatitis virus infections

Nemesánszky, E., Csepregi A. 1835

CLINICAL STUDIES

The role of sonography and biopsy after kidney transplantation

Marofka, F., Szenohradzky, P., Csajbók, E.,
Szederkényi, E., Morvay, Z., Iványi, B. 1843

RESEARCH AND CLINICS

The in vitro effect of recombinant human growth hormone on the lymphocyte and granulocyte functions of uremic and healthy children

Dérfalvi, B., Sallai, P., Németh, K., Szalai, Cs.,
Kenesei, É., Tulassay, T., Falus, A. 1847

PHYSIOLOGICAL ARTICLES

Vestibular control of the cardiovascular system

Monos, E., Lóránt, M. 1851

CASE REPORTS

Successful treatment of ethylen glycol intoxication with plasmapheresis

Bernscherer, Gy., Prinz, G. 1857

FROM THE LITERATURE

1861

CONGRESS REPORTS

1881

DRUG NEWS

1883

NEWS

1885

OH-QUIZ

1887

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknek és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautóval, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
fél évre 4860,- Ft, negyed évre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus
DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 31. szám – 1998. augusztus 2.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), K. Tsuji dr.
(Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327. Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5001

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002

Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni géppírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címodalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címodaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címodalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalékos érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A., Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

Rónai, P., Daubner, K.: A Dixon műtétrel szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkánév említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztőség Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Hepatitis vírusfertőzések immunprofilaxisának gyakorlati vonatkozásai

Nemesánszky Elemér dr. és Csepregi Antal dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Belgyógyászati és Gastroenterológiai Osztály
(osztályvezető főorvos: Nemesánszky Elemér dr.)

A hepatitis vírusfertőzések az akut és krónikus májbetegségek fontos etiológiai faktorai. Az elmúlt években – az immunglobulinnal történő passzív védekezés mellett – hatékony, biztonságosan alkalmazható aktív immunprofilaxist lehetővé tevő hepatitis vakcinák (hepatitis A és B vakcinák) hazánkban is forgalomba kerültek. A szerzők összefoglaló munkájukban főleg a hepatitisvírusok elleni immunprofilaxis gyakorlati lehetőségeit elemzik. Hepatitis A vakcina vonatkozásában az indikációs kör jelenleg körvonalazódik, és a posztexpozíciós profilaxisban ma még döntő szerepe van a humán immunglobulin adásának. Hepatitis B immunglobulin (HBIG) a hepatitis B prevenciójában jelenleg is alkalmazandó: posztexpozíciós és a HbsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek passzív védelme érdekében. A HBIG új indikációs körét jelenti a májtranszplantációra kerülő B-víruspozitív személyek kezelése. A rekombináns hepatitis B vakcina a WHO által meghirdetett HBV eradikációs programban központi helyet foglal el. A HbsAg-hordozók szempontjából nagy prevalenciájú területeken az univerzális vakcináció programja, míg az alacsony prevalenciájú országokban (< 2%) – hazánk is ide tartozik – az újszülöttkori és/vagy serdülőkori vakcináció bevezetése alternatív lehetőséget kínál. Különösen hangsúlyozott az egészségügyi dolgozók védelme, és a krónikus májbetegségeket hepatitis A és B vakcinációja. Magyarországon is multidiszciplináris együttműködés szükséges a WHO hepatitis B prevenció program szakmai irányelveinek megvalósításához.

Kulcsszavak: hepatitisvírusok, immunprofilaxis, immunglobulinok, hepatitis A és B vakcinák

Practical considerations of the immunoprohylaxis against hepatitis virus infections. Hepatitis virus infections belong to the major etiological factors of both acute and chronic liver diseases. During the last years – apart from the passive immunoprophylaxis through the administration of immunoglobulin – safe and efficacious hepatitis vaccines (against hepatitis A and B viruses) has also become available in Hungary. In this review the authors focus on the practical considerations of the immunoprophylaxis of hepatitis viruses. General consensus concerning the clinical use of hepatitis A vaccine has not been accepted, and human immunoglobulin is the only acceptable measure to prevent postexposure hepatitis A virus infection. Hepatitis B immunoglobulin (HBIG) is administered to prevent hepatitis B infection after exposure of HBV-contaminated body fluids and in infants born to HbsAg-positive mothers. Recombinant hepatitis B vaccine has the crucial role in the WHO's program for eradication of hepatitis B. While in the areas of high endemicity the implementation of universal hepatitis B vaccination is recommended, in the countries with low HbsAg-carrier prevalence infants' and/or adolescents' vaccination can offer alternative choices. Prevention of health-care workers against hepatitis virus infection and the vaccination of patients with chronic liver disease are also of great importance. There is also an urgent need to establish multidisciplinary professional cooperation to be able to carry out effectively the WHO's recommendations for prevention of hepatitis B infection.

Key words: hepatitis viruses, immunoprophylaxis, immunoglobulins, hepatitis A and B vaccines

A hepatitisvírusok által okozott megbetegedések terápiás lehetőségeinek (alfa-interferonok, antivirális hatású nukleozid analógok, hepatitis B immunglobulin, májtranszplantáció) bővülése ellenére napjainkban egyre nagyobb hangsúlyt kap a megelőzés (prevenció) kérdése. A megelőzés lehetőségei az elmúlt években forgalomba került hatékony hepatitis A és B vakcinák alkalmazásával jelentősen bővültek, és ma már aktív immunizációval megelőzhetjük vírushepatitis kialakulását. A megelőzés kérdésének aktualitását jelzi, hogy a közelmúltban hazai szerzők által publikált kiváló összefoglalás is a vírushepatitis prevenciójának lehetőségeit ismerteti (19), és a különböző szubdiszciplinák képviselői különböző fórumokon a megelőzés és a vakcináció fontosságát hangsúlyozzák (19, 40). Hazánkban az érvényes rendelkezéseknek megfelelően bejelentett akut vírushepatitisek száma

az elmúlt három évben folyamatosan csökken (1996-ban 1403 eset került regisztrálásra) (30). Etiológiájukat tekintve az akut tünetekkel kísért esetek 60–70%-áért a hepatitis A-vírus felelős. A hepatitis B-vírus 12–13%-ban, míg a hepatitis C-vírus az esetek 2,3%-ában igazolható (38).

Az immunszupprimált egyének (hemodializáltak, szervtranszplantáltak, immunszuppresszív kezelésben részesülők, intravénás kábítószer-fogyasztók, homoszexuálisok, krónikus májbetegségeket stb.) száma – részben a medicinában tapasztalt fejlődés következtében is (iatrogénia!) – egyre növekszik, és ezáltal bővül azok köre, akik fogékonyak a súlyos lefolyású heveny hepatitiszre, továbbá a fertőzés krónicitásának veszélye is jelentősen fokozott. Egyre növekvő igény tapasztalható hatékony, a hepatitis vírusfertőzést – és késői következményeit is –

megakadályozó vakcinák széles körű alkalmazására. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) 1997-re a HBV egész világra kiterjedő eradikációjának programját hirdette meg, és konkrét célkitűzés, hogy a gyermekek fertőzöttségének incidenciáját 2001-ig 80%-kal csökkentse (44, 48).

Hepatitis A-vírus

A hepatitis A-vírus biológiai, epidemiológiai és klinikai jellemzői

A hepatitis A-vírus (HAV) 27 nm átmérőjű, a Picornavírusok (Hepatitis genus) családjába tartozó, lipidburokkal nem rendelkező egyszálú RNS-vírus, amely a szervezetbe bejutva elsődlegesen a hepatocytákat támadja meg, és akut hepatitist okoz (24). A HAV terjedése általában faecalis-oralis úton történik (1. táblázat), és a parenteralis módon történő átvitel lehetősége elsősorban egyes rizikócsoporthoz tartozó egyének (pl. intravénás kábítószer-élvezők és politranszfundáltak) esetén lehet jelentős (47). A klinikai tünetek általában mintegy négy héttől észlelhetők, de a megbetegedettek 20%-ánál akár 6 hónapig is panaszok és májbetegségre utaló tünetek lehetnek jelen (24). A tünetekkel kísért esetek csak 0,14–0,35%-a fulmináns lefolyású (34), ugyanakkor 50 éves kor felett akár az esetek 2,7%-a is fatális kimenetelű lehet (24, 27)!

A korábbiakban HAV profilaxisra kizárólagosan alkalmazott poliklonális (döntően IgG) ellenanyagot tartalmazó immunglobulin (IG) készítmények féltételeje (2–3 hét) – és ezáltal a védetség is csak 4–6 hétre biztosítható. A hatékony és biztonságosan alkalmazható vakcinák kifejlesztése (és alkalmazása) az elmúlt évtizedben valósult meg. Az immunprofilaxis történhet az expozíció előtt (preexpozíciós) és a fertőzést követően (posztexpozíciós). Az immunprofilaxis lehet csak passzív (immunglobulin adása), csak aktív (vakcináció), illetve passzív-aktív (immunglobulin adása és vakcináció) is.

1. táblázat: Hepatitis A vírus átviteli módjai

Faecalis-oralis úton (>95%)
Fertőzött plazma (vér és vércsészítmények) útján (<5%)
Szexuális úton (<5%)

Immunglobulin profilaxis (= passzív immunizáció)

A hazánkban forgalomban levő 16%-os humán (poliklonális) im. alkalmazható készítmények Human Gamma-globulin (Human), Beriglobin (Behringwerke AG), Gamma-globulin (SRK) anti-HAV ellenanyagot tartalmaznak, és az ún. passzív védetség biztosítására alkalmasak. Megfelelő időben és dózisban alkalmazva a heveny hepatitis kialakulását megakadályozza vagy szubklinikus lefolyásúvá teszi. Preexpozíciós profilaxis elsősorban HAV endémiás területre utazók, illetve ott dolgozók esetén javasolt. Az immunprofilaxis két héten belül történő utazás esetén human gamma-globulinnal (passzív) történik, míg a többi esetben HAV vakcináció (aktív) javasolt (CDC, 1996). Gamma-globulin adása javasolt rövid időtartamú endémiás területen való tar-

tózkodás esetén is. A hazai gyakorlatban a posztexpozíciós megelőzés human immunglobulinnal történik. Kötelező a HAV fertőzöttek környezetéhez tartozó személyek 14 napon belül történő oltása. Csak az expozíciót követő 14 napon belül adott IG-től várható profilaktikus hatás. Az intramuscularis készítmények dózisa 0,02 ml/ttkg, míg az intravénásan adhatók 0,2 ml/ttkg dózisban hatékonyak. Egyes közlemények posztexpozíciós profilaxisként a veszélyeztetett személyek aktív immunizálását is javasolják (22). Az egyidejűleg adott IG készítmény a HAV vakcina hatékonyságát ugyan csökkent (het)í, de az így detektálható ellenanyagtiter is jelentősen meghaladja a védetséghez szükséges ellenanyag-szintet (10, 28). Az immunglobulin csak a hepatitist védi ki, magát a fertőzést – és a vírus ürítését – nem, és járványos környezetben az oltott egyén tünetmentes fertőzéssel esik át. Ez kedvező esetben tartós immunitást (anti-HAV IgG termelést) hagy hátra („aktív-passzív immunizáció”). Ez azt is jelenti, hogy a vakcinált egyén is üríti rövid ideig a vírust, vagyis fertőzhet!

A hepatitis A-vírus vakcina (= aktív immunizáció)

1978-ban Provost és Hilleman megfigyelése nyomán vált lehetővé inaktivált HAV részecskét tartalmazó vakcina kifejlesztése. Humán diploid (fibroblast) sejtvonalon (MRC-5) lehetővé vált a vírus szaporítása és átvitele, és ezáltal oltóanyag előállítására alkalmas vírustörzs(ek) előállítása. A hazánkban forgalomban levő vakcinák (Havrix®, SmithKline Beecham és Vaqta®, Merck, Sharp & Dohme) formalin által inaktivált vírustörzs(ek) (HM175, illetve CR326F) tartalmaznak (28). A törzs(ek) a formalinkezelést követően is megőrzik a fertőző vírusra jellemző immundomináns epitópo(ka)t, amely(ek) a protektív immunválasz kialakulásához nélkülözhetetlen(ek). Ez ideig csak sikertelen próbálkozások történtek kizárólag rekombináns HAV proteint tartalmazó vakcinák kifejlesztésére. Ezek csak abban az esetben eredményeznek protektív immunválaszt, ha már teljes vírustörzs(ek) rendeződtek.

Mindkét említett HAV vakcina tartalmaz nem víruseredetű fehérjét is (Havrix® esetén < 5 µg/1440 ELISA egység; a Vaqta® esetén < 0,1 µg), amelynek klinikai jelentősége még nem tisztázott (28). A Vaqta® nem tartalmaz tartósítószer, míg a Havrix® esetén a tartósítószer a 2-phenoxetanol, és mindkét vakcinában az inaktivált vírustörzs(ek) Al(OH)₃-hoz van adszorbeálva. A vakcina lefagyasztása tilos! Az eddigi tapasztalatok arra utalnak, hogy a két vakcina klinikailag egyenértékű, de az egyik készítménnyel megkezdett vakcináció esetén a másik készítménnyel nem javasolt a vakcináció befejezése (28). A vakcinák alkalmazásakor jelentkező mellékhatások elhanyagolhatók. Az esetek néhány százalékában a beadás helyén fájdalom és égő érzés jelentkezhet. Esetenként súlyosabb szövődmények is (Guillain-Barré-szindróma, anaphylaxia, neurológiai tünetek) leírásra kerültek, de egyértelmű ok-okozati kapcsolat egyetlen esetben sem volt igazolható (28).

A formalin-inaktivált HAV vakcina hatékonysága és a csökkent ellenanyagválasz okai

A formalin által inaktivált HAV vakcina hatékonyságát számos tanulmány igazolja. Werzberger és mtsai vakcinált gyermekekben egyetlen akut hepatitis A megbetege-

2. táblázat: Magyarországon regisztrált hepatitis A vírus vakcinák és az ajánlott oltási sémák

Készítmény		Oltási séma	
		alapimmunizálás	emlékeztető oltás
Havrix®	gyermekek	(Smith Kline Beecham)	
		360 ELISA egység/0,5 ml	0. és 1. hónap
	felnőttek	720 ELISA egység/0,5 ml	0. hónap
Vaqta®		1440 ELISA egység/1ml	0. hónap
gyermekek	(Merck, Sharp & Dohme)		
	25 egység/0,5 ml	0. hónap	6–18. hónap
felnőttek	50 egység/1 ml	0. hónap	6–12. hónap

dést sem észleltek, míg a kontrollcsoportban 37 eset került regisztrálásra (46). Felnőttek esetén (200 személy) alapimmunizálás (1440 IU im.) után két héttel szerokonverzió a 40 év alattiak 90%-ában, míg a 40 év felettiak 72%-ában következett be. A 6 hónappal később elvégzett emlékeztető („booster”) oltást követően mindkét korcsoportban 100%-os volt a szerokonverzió (6). Az alapimmunizálást követően a kereskedelmi forgalomban kapható ELISA-val gyakran nem detektálható anti-HAV ellenanyag, de ez a „cut-off” alatti ellenanyagszint is még meghaladja a passzív immunizálással elérhető anti-HAV szintet. Az anti-HAV ELISA kittel mért antitest egység a vírusneutralizáció során mért hígítással egyezik (28). Csökkent antitestválaszt észleltek a vakcina szubkután alkalmazását követően, HAV szeropozitív anyák gyermekei, 40 évnél idősebbek és IG-nal történő együttes alkalmazás esetén. Immunkompetens egyénekben az ajánlott oltási sémát alkalmazva legalább 10 évig tartó védettség biztosítható (28).

Hepatitis A vírus-vakcinák alkalmazása

A hepatitis A vírus elleni vakcinákat és a javasolt oltási protokollokat a 2. táblázatban foglaltuk össze. A gyakorlat számára az alábbiakat emeljük ki:

- kétéves kor alatt a HAV vakcináció ellenjavallt (fertőzést követően IG-t kell adni);
- 2–18 év között Vaqta® esetén egy, míg a Havrix® esetén két oltási séma javasolt:

Vaqta®: alapimmunizálás 25 egység és 6–18 hónap múlva 25 egység emlékeztető oltás;

Havrix®: alapimmunizálás 720 ELISA egység (Havrix® 720 0,5 ml-ben) és 6–12 hónap múlva 720 ELISA egység emlékeztető oltás (két oltásból álló séma) vagy alapimmunizálás a 0. és 1. hónapban 360–360 ELISA egység (Havrix® 360) és 6–12 hónap múlva 360 ELISA egység emlékeztető oltás (három oltásból álló séma);

– 18 éven felüli korosztály esetén az oltási séma azonos: alapimmunizálás 1440 ELISA egység (Havrix® 1440), illetve 50 egység (Vaqta®) és 6–12 hónap múlva az alapimmunizálás esetén adott dózisnak megfelelő emlékeztető oltás.

Az oltásokat mindig intramuscularisan, a musculus deltoideusba kell adni. Subcutan adás esetén a vakcina hatékonysága csökken.

A 3. és 4. táblázatban a hepatitis A-vírus szempontjából fokozott kockázatú csoportokat és a vakcináció körét vázoltuk. Hazánkban a HAV elleni vakcinációt csak az endémiás területre utazók védelmére ajánlja a Védőoltási Módszertani Útmutató (33). Egyéb rizikócsoportok, továbbá a posztexpozíciós profilaxis tekintetében egyértelmű szakmai állásfoglalás még nem került publikálásra, annak ellenére, hogy a vakcina 50%-os TB-tá-mogatással megvásárolható.

3. táblázat: Hepatitis A vírus fertőzés szempontjából fokozott kockázatú felnőttek (American College of Physician ajánlása) (26)

Immunszupprimált egyének (homoszexuális férfiak, intravénás drogélvezők, hemodializáltak stb.)
 Krónikus májbetegségek
 Szervtranszplantációra váró betegek
 Hepatitis A vírus endémiás területre utazók vagy ott dolgozók
 Foglalkozás körében hepatitis A vírus fertőzés által veszélyeztetettek (egészségügyi dolgozók, gyermekintézményekben és szellemileg fogyatékosok intézményeiben foglalkoztatottak)
 Élelmiszerrel, szennyvízzel és csatornahálózattal foglalkozó egyének

4. táblázat: Hepatitis A vírus vakcináció (irodalmi adatok alapján)

Profilaxis

Hepatitis A vírus fertőzés szempontjából endémiás területeken élő gyermekek
 Tartósan hepatitis A vírus endémiás területen tartózkodók
 Rendszeresen plazmaeredetű faktorkoncentrátumra szoruló hematológiai betegek
 Fulmináns hepatitisre fokozott kockázatú felnőttek
 – krónikus májbetegségek
 – szervtranszplantációra váró végstádiumú vagy tumoros betegek,
 – hemodializáltak
 – immunszuppresszív gyógyszert tartósan szedő egyének
 – 50 évnél idősebb (anti-HAV szeronegatív) felnőttek
 Hepatitis A vírus terjesztése szempontjából fokozott kockázatú csoportok
 – 2–3 éves gyermekek
 – élelmiszerkereskedők

Posztexpozíciós vakcináció

Akut hepatitis A vírussal fertőzésben szenvedő egyénnel való közvetlen kontaktust követően (lehetőleg néhány napon belül human immunglobulinnal együtt adva)

A nemzetközi ajánlások és saját tapasztalataink alapján a 30 éves kor feletti krónikus májbetegségek, továbbá a szerv- (máj-, vese-, csontvelő-, szív-) transzplantációra várók vakcinálása indokolt. Mérlegelendő továbbá a haemodialysisben részesülők és immunszupprimált betegek [HIV fertőzöttek, autoimmun betegség (rheumatoid arthritis, SLE, autoimmun hepatitis stb.) miatt tartósan immunszuppresszív gyógyszerekkel kezelt egyének] HAV vakcinálása is. Egészségügyi dolgozók HAV veszélyeztetettsége nem tér el szignifikánsan a lakosság más csoportjai körében észlelt kockázattól. Az expozíciót követő néhány napon belül alkalmazott inaktívált vírustartalmú vakcina megakadályozhatja klinikai

tünetekkel járó hepatitis kialakulását, de nem a vírusürítést (22). Az időben megkezdett HAV vakcináció a közeljövőben a passzív immunprofilaxis mellett a HAV epidemiák megelőzésében alternatív preventív lehetőséget kínál. A fejlett országokban a felnőtt lakosság hepatitis A átvészeltisége – a hepatitis incidenciával párhuzamosan – csökken, így a felnőtt donorok véréből előállított kereskedelmi immunglobulinok neutralizáló anti-HAV tartalma csökken. Mindezek alapján csökken a human gamma-globulinok védő hatása is, és így járvány esetén növekszik a fogékony felnőttek aránya is. A jövőben a passzív immunprofilaxist várhatóan kiszorítja a vakcináció!

Kombinált és élő attenuált hepatitis A vakcinák

Attenuált élő HAV vakcina Kínában már forgalomban van, de sem Európában, sem az USA-ban ez idáig nem került regisztrálásra. Egyéb vírus ellen is védettséget biztosító kombinált HAV vakcinák azonban már forgalomban vannak [pl. HBV és HAV (Twinrix®, SmithKline Beecham)] (4). Ezek száma a közeljövőben várhatóan növekedni fog, mivel alkalmazásuk során javul a betegek compliance-a, és a fajlagos költségek is csökkennek.

Hepatitis B-vírus

A hepatitis B-vírus fertőzés klinikai jellemzői

A hepatitis B-vírus (HBV) fertőzés és a vírus által okozott májbetegség(ek) a világ legsúlyosabb közegészségügyi problémáját jelentik. Földünk lakosságának nagyobb része már átesett HBV fertőzésen, és jelenleg kb. 350 millióan „hordozzák” a vírust (31). A HBV (Hepadnavírus) DNS-vírus: kétszálú, gyűrűszerű 3200 bp-nyi genommal rendelkezik. A fertőzés heveny szaka csecsemőkben rendszerint tünetmentes, és a felnőttkori esetek is csupán harmadában észleljük a klasszikus tüneteket (sárgaság, hasi dyscomfort, fáradékonyság és izomfájdalmak) kb. 45–180 napos inkubációs periódus után. Fatális kimenetelű fulmináns lefolyású hepatitis ritkán észlelhető (49). Az életkortól és immunkompetenciától függően képes a szervezet a vírust eliminálni. Ha 6 hónap múlva is kimutatható a vírus szérumbeli jelenléte (HBsAg és/vagy HBV-DNA), akkor a HBV fertőzés idültté vált. A krónikus HBV fertőzöttek egy része tünetmentes (HBsAg pozitív hordozók), de többségükben különböző súlyosságú krónikus, progressziót mutató hepatitis és következményes májcirrhosis alakul ki (49). A vírus-DNS májsejtek genomjába való beépülésével (cirrhosis hiányában is) hepatocelluláris carcinoma alakulhat ki (49). Újszülöttkorban történt fertőzés esetén a halálos kimenetelű szövődmény kialakulásának valószínűsége 25%. Évente kb. 1 millióra tehető a HBV okozta halálozás világszerte (31).

HBV fertőzés epidemiológiája és a vírus átvitelének módja

A HBV döntően vérről és vérről kontaminált testfolyadékokkal és testváladékokkal emberi kontaktus, illetve parenteralis úton terjed (5. táblázat) (35). A krónikus HBV fertőzöttek prevalenciája földrajzi területenként változik. Epidemiológiai szempontból Ázsia és Afrika legnagyobb része endémiás (nagy prevalenciájú) területnek

5. táblázat: Hepatitis B vírus terjedési módjai

Vertikális átvitel anyáról-gyermekre (perinatalis időben)
Szexuális úton (homo- és heteroszexuális)
Percutan és permucosalis (vér- és vérkészítmények, intravénás kábítószerfogyasztók, tetoválás, hemodializáltak, közös háztartásban élők, közös borotva és fogkefe használata, illetve iatrogén úton)

számít, helyenként 20%-os HBsAg hordozói gyakorisággal (24). Az endémiás területeken, ahol a HBsAg hordozók prevalenciája meghaladja a lakosság 8%-át, a fertőzések egy része (Kelet-Ázsiában a HBsAg hordozók 40%-a, míg Afrikában 10%-a) vertikálisan (anya-gyermek) történik. A szérum magasabb HBeAg titere a perinatalis átvitel valószínűségét és a nagyobb infektivitást jelzi. Újszülöttkorban bekövetkező HBV fertőzés esetén a gyermekek akár 90%-ában is krónikus fertőzés és progresszív lefolyású májbetegség alakulhat ki.

Az alacsony prevalenciájú országokban (HBsAg gyakorisága <2%) – Magyarország is ide tartozik (35, 38) – vérkészítmények, illetve a vérkészítmények HBsAg-re történő rutin szűrése óta elsősorban szexuális úton és intravénás kábítószer-fogyasztás révén terjed (35, 49). Háztartásban, szociális intézményekben és iskolákban szoros kontaktus révén történő HBV fertőzések (percutan mikroszkopikus méretű sérüléseken keresztül) is publikálásra kerültek (5. táblázat).

Passzív immunprofilaxis

A hepatitis B-vírus ellen nem védett (nem vakcinált) személyek posztexpozíciós védelme hepatitis B immunglobulinnal (HBIG) történik. (Megjegyzés: A humán gamma-globulin készítmények nem tartalmaznak olyan koncentrációban anti-HBs ellenanyagot, amely a HBV fertőzéssel szemben biztos védelmet nyújthatna.) Intramuscularisan alkalmazható készítmény az Aunativ (Kabi-Vitrum), amelynek 1 ml-e minimálisan 200 NE anti-HBs-t tartalmaz, a járványügyi gyakorlatban térítésmentesen rendelhető. Intravénásan alkalmazható készítmény a Hepatect (Biotest Pharma GmbH), amely 50 NE/ml anti-HBs antitestet tartalmaz. A készítményeket a fertőzést követően néhány órával, de legkésőbb 2 napon belül kell beadni. A HBIG alkalmazási körét a 6. táblázatban foglaltuk össze.

Hepatitis B-vírus vakcinák fajtái és jellemzői

Hepatitis B-vírus elleni oltás egyidejűleg három célt valósít meg:

- megakadályozza a vírus átvitelét,
 - megakadályozza a krónikus HBV fertőzés és májbetegség kialakulását és
 - megelőzi hepatocellularis carcinoma kialakulását.
- [Megjegyzendő, hogy ez ideig egyedül a HBV vakcina biztosít védettséget a (hepatocellularis) carcinogenesis-szel szemben!]

A krónikus HBV hordozók egy 22 nm átmérőjű víruseredetű fehérjét, a HBsAg-t (Ausztrália-antigén) nagy mennyiségben termelnek májukban, és a vérbe szekretálják. Az első plazmaeredetű HBV vakcinák kifejlesztése azon a megfigyelésen alapult, hogy HBsAg – a fertőzést hordozó viron bejuttatása nélkül is – intramus-

6. táblázat: Hepatitis B vírus immunglobulin (HBIG) adásának indikációi

Hepatitis B vírus elleni védekezéssel nem rendelkező egyének, akik HBV-t tartalmazó anyaggal kerültek szoros kontaktusba (pl. egészségügyi dolgozó HBV-fertőzött tüvel történő sérülése:	im. készítmény esetén	0,06 ml/tskg
	iv. készítmény esetén	0,12–0,2 ml/tskg
HBsAg-pozitív anyák újszülöttjei a születést követő 12 h-n belül:	im. készítmény esetén	1 ml
	iv. készítmény esetén	2 ml
HBsAg pozitív beteg májtranszplantációja előtt a graft-infekció megelőzésére	májtranszplantációkor	10 000 NEE/nap (~6 napig)
	májtranszplantáció után	10 000 NE/hónap

cularis beadását követően protektív ellenanyag-termelés (anti-HBs) következik be, amely védelmet biztosít az infektiós HBV törzs fertőzése esetén. Szmuness és mtsai homoszexuális férfiak esetén igazolták a plazmaeredetű HBV vakcina hatékonyságát és biztonságos alkalmazhatóságát (39). A plazmaeredetű HBV vakcina 1981-ben került törzskönyvezésre.

A plazmaeredetű vakcinákkal szemben tapasztalt félelem – egyéb plazmaeredetű fertőzés (HIV!) átvitelének potenciális veszélye –, továbbá a rohamos ütemben fejlődő molekuláris módszerek rekombináns HBV vakcinák kifejlesztését eredményezték. A HBV genom HBsAg-t kódoló részének (génjének) *Saccharomyces cerevisiae* élesztőgomba genomjába való beültetésével (insertio) ipari méretekben vált lehetővé tisztított (plazmával nem kontaminált), rekombináns HBsAg előállítás és oltóanyagként való alkalmazása. Hazánkban jelenleg forgalomba levő HBV vakcinák (Engerix-B®, H-B-VAX II®) mind rekombináns módszerrel előállított HBsAg-t tartalmaznak (7. táblázat). A rekombináns HBV vakcinák immunogenitás és klinikai hatékonyság tekintetében azonos értékűek, és az egyik készítménnyel megkezdett vakcináció a másik alkalmazásával is folytatható. Mivel a HBsAg a HAV vakcinához hasonlóan $Al(OH)_3$ -hoz adszorbeált, lefagyasztása tilos. Kétéves kor alatt a musculus vastus lateralisba, míg 2 éves kor felett a musculus deltoideusba kell adni. Gluteálisan adott HBV vakcina a gyengébb „antigénbemutatás” miatt csökkent anti-HBs antitestválaszt eredményez. Intradermalis alkalmazás során ugyan kisebb antigénmennyiség is protektív antitestválaszt eredményezhet, de az intramuscularis alkalmazással összevetve alacsonyabb százalékban figyelhető meg szerokonverzió, és az anti-HBs titer is általában alacsonyabb. A jelenleg elfogadott konszenzus alapján a HBV vakcina intradermalis adása – a kedvező költség-haszon arány ellenére – nem javasolt (41).

A HAV vakcinához hasonlóan a rekombináns HBsAg-t tartalmazó vakcinák alkalmazása során észlelhető mellékhatások is elhanyagolhatók. Általában enyhe helyi reakciók, néhány százalékban subfebrilitás és láz jelentkezhet. Esetenként szisztémás megbetegedéseket is kapcsolatba hoztak a vakcina adásával, de egyértelmű ok-okozati kapcsolat nem volt igazolható (28).

Hepatitis B vakcina alkalmazása

Mivel a 80-as évek során a HBV fertőzés szempontjából fokozott kockázatú csoportok [egészségügyi dolgozók, iv. kábítószer-élvezők, prostituáltak, STD (Sexually Transmitted Diseases) ambulanciák betegek stb.] vakcinációja nem eredményezte a HBV fertőzöttek számának

7. táblázat: Magyarországon regisztrált hepatitis B vírus vakcinák

Készítmény	HBsAg-tartalom
Engerix-B® (Smith Kline Beecham)	
gyermek	10 µg/0,5 ml
felölt	20 µg/1 ml
H-B-VAX II® (Merck, Sharp & Dohme)	
gyermek (1–10 év)	2,5 µg/0,5 ml
gyermek (11–18 év)	5 µg/0,5 ml
felölt	10 µg/1 ml
immunszupprimált egyének	40 µg/1 ml

csökkenését (2), ezért 1992-ben a WHO a Tanácsadó Testület (Global Advisory Group) ajánlása nyomán hirdette meg a kiterjesztett immunizációs program keretében [„Expanded Program on Immunization” (EPI)] a hepatitis B-vírus elleni univerzális vakcináció programját, és 1997-re világszerte a hepatitis B vakcináció nemzeti immunizációs programba való felvételét javasolta (43, 48). Kapcsolódva a WHO meghirdetett programjához, hazánkban is kidolgozásra került a vírushepatitis megelőzését célzó program és cselekvési terv, amely magában foglalja a hepatitisvírusok szerológiai diagnosztikájának bővítését, a gravidák HBsAg-re történő szűrését és a HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek aktív és passzív immunizálását és az aktív immunizálásban részesülők körének fokozatos kiszélesítését (5, 15, 16).

Gravidák HBsAg szűrése és HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek immunoprofilaxisa

1995. január 1-jétől Magyarországon is kötelező érvénnyel bevezetésre került a terhes nők HBsAg szűrővizsgálata (graviditás 16. hetében), és a HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek passzív és aktív immunoprofilaxisa (5). 1995-ben a szűrt gravidák 0,5%-a volt HBsAg pozitív, és az újszülöttek 98,4%-a aktív-passzív, 1,6%-a aktív immunizálásban részesült (5). A HBsAg-pozitív anyák magzatai a születést követő 12 órán belül HBIG oltásban (6. táblázat) és egyben HBV vakcinációban is részesülnek (5). A HBV vakcináció alapimmunizálásból és emlékeztető oltásból áll. Az alapimmunizálás újszülöttek esetén a megszületéskor és azt követően 1 vagy 2 hónapos korban történik (Engerix-B: 10 µg). Az emlékeztető oltás 6 hónapos korban esedékes. Az előbbieken vázolt oltási protokollt követően – nemzetközi tapasztalatok alapján – az esetek 95–99%-ában protektív anti-HBs antitesttiter (>10 NE/ml anti-HBs) detektálható (28). A vakcinációban részesített újszülöttek szerológiai kontrollvizsgálata 15 hónapos korban kötelező. Esetenként előfordul-

hat, hogy immunizált újszülöttekben – HBIG adását és a vakcinációt követően – HBsAg mutáns vírustörzsek jelennek meg (8).

HBsAg-negatív újszülöttek teljes körű immunizálása

Nem HBsAg-pozitív anyáktól született újszülöttek teljes körű immunizálása, amely 0–2. és 2–4. hónapban történő alapimmunizálásból és 6–12 hónapos korban adott emlékeztető oltásból áll (Engerix-B: 10 µg, H-B-VAX II: 2,5 µg), a nagy HBsAg prevalenciájú országokban (Kína, Egyiptom, Líbia stb.) és egyes európai országokban (Franciaország és Olaszország) már bevezetésre került (41). A csecsemők teljes körű HBV elleni védettséget biztosító vakcinálása nem csak a fertőzöttek számának csökkenésében mérhető le, de a közelmúltban megjelent tajvani tanulmány a vakcinált gyermekek között a hepatocellularis carcinomák számának csökkenéséről tudósított (13).

Serdülőkorúak vakcinációja

Az alacsony HBsAg prevalenciájú országokban (HBsAg hordozók gyakorisága <2%) a vér és vérvérsejtmények és a gravidák HBsAg-ra történő szűrésének bevezetését követően a HBV fertőzés elsősorban szexuális úton történik (28). Mindezek alapján szakmailag megalapozott és indokolt, hogy hazánkban is elkezdődjön a serdülők teljes körű HBV vakcinációja – a nemzeti immunizációs program részeként. A vakcináció alapimmunizációból (két, egy hónapos időközzel adott oltásból) és egy harmadik emlékeztető oltásból áll (Engerix-B: 10 µg; H-B-VAX II: 2,5 µg).

Hepatitis B-vírus fertőzésre fokozott kockázatú felnőttek immunprofilaxisa

Az újszülöttek és gyermekek teljes körű immunizációja mellett továbbra is kiemelt jelentőségű a HBV fertőzés szempontjából fokozott kockázatú felnőttek vakcinációjának kérdése. A veszélyeztetettek körét a 8. táblázatban foglaltuk össze. A hepatitis B az egészségügyi dolgozók fontosabb védőoltással megelőzhető foglalkozási fertőzése. Jelentőségét jelzi, hogy 1980 és 1993 között az egészségügyi dolgozók körében észlelt akut vírushepatitis (1553 eset) 62,3%-ának hátterében hepatitis B-vírus fertőzés volt igazolható (35), amely 18-szoros kockázatot jelez a nem egészségügyben dolgozó populációhoz viszonyítva. Elsősorban a műtéti profilú betegellátó osztályokon (sebészek és anaesthesiológusok is), valamint a belgyógyászatban dolgozók veszélyeztetettek (35). A WHO Európai Regionális Irodája 2000-re valamennyi veszélyeztetett egészségügyi dolgozó aktív immunizálását tűzte ki célul. Magyarországon 1996. január 1-jéig az egészségügyi dolgozók 60%-ánál már vagy befejeződött, illetve megkezdődött a HBV elleni védőoltás (35), és a vakcinált populációban a kockázat csökkenése mind a HBsAg-hordozók számának, mind az átvészelttség csökkenésében tükröződik (32).

A rizikócsoportok tagjai közül hazánkban térítésmentesen juthatnak HBV vakcinához:

- a még nem vakcinált egészségügyi dolgozók;
- az egészségügyi oktatóintézmények hallgatói;
- a hemodializáltak és
- a HBsAg-pozitív személyek kontaktjai (33).

8. táblázat: Hepatitis B vírus fertőzésre fokozott kockázatú felnőttek

Egészségügyi dolgozók
HBsAg hordozás szempontjából nagy prevalenciájú (HBsAg hordozók száma 8%) országba utazók vagy ott dolgozók
Homoszexuális férfiak
Prostituáltak
Intravénás drogélvezők
Akut vagy krónikus hepatitis B fertőzött szexuális partnere(i) és családtagjai (kontaktjai)
Szexuális partnerüket gyakran cserélő férfiak és nők
Szellemileg fogyatékosok intézetének gondozottjai és dolgozói
Hemodializáltak, illetve rendszeresen vér és vérvérsejtményre szoruló hematológiai betegek
Szervtranszplantációra váró betegek
Krónikus májbetegség

Szakmailag indokolt lenne a HBV vakcina nagyobb mértékű TB-támogatása – elsősorban az alábbi rizikócsoportoknak

- krónikus májbetegség;
- szervtranszplantációra váró betegek;
- homoszexuális férfiak, prostituáltak és intravénás kábítószer-élvezők.

A rekombináns hepatitis B-vírus vakcina hatékonysága és az emlékeztető („booster”) oltás kérdése

A rekombináns hepatitis B vakcinák rendkívül hatékonyak: az esetek kb. 95–99%-ában protektív anti-HBs ellenanyag szintet eredményeznek egészséges gyermekekben és fiatal felnőttekben. Az immunkompetens felnőttek kb. 5%-ában nem következik be anti-HBs ellenanyag termelése, de 60 éves kor felett már csak a vakcináltak 50–70%-ában detektálható szerokonverzió (24, 28). A HBV vakcina immunogenitása csökken subcutan alkalmazás és gyorsított vakcinációs séma esetén, továbbá dohányosokban, 40 éves kor felett, obesitas és immunszupprimált státus (hemodializáltak, HIV fertőzöttek stb.) esetén (28). A hepatitis B-vírus elleni immunizáció kulcskérdése nem a szerokonverzió (anti-HBs ellenanyag megjelenése) és az anti-HBs titer nagysága, hanem HBV fertőzéssel szemben megszerzett védettség. Számos tanulmányban igazolást nyert, hogy a vakcinációt követően 8–10 évvel – „szerokonvertált” egyénekben – klinikailag manifeszt hepatitis B zajlott le, és anti-HBc ellenanyag jelent meg (15%), és többen (2%) HBsAg hordozókká váltak (21, 29). Jelenleg az emlékeztető oltás („booster”) gyakorlati kivitelezésének tekintetében nincs egyértelmű konszenzus. Véleményünk szerint a fokozott rizikójú csoportok (pl. egészségügyi dolgozók és dializáltak) rendszeres anti-HBs szűrése, és protektív titer hiánya esetén emlékeztető oltásban részesítésük indokolt.

„Vaccine-escape” mutáns törzsek és újabb vakcinák

Úgy tűnik, hogy a jelenleg forgalomban levő rekombináns HBV vakcinák a ritka, S(surface)-génben történt mutációjú HBV törzsek ellen nem nyújtanak biztos védettséget (8). Ezek a mutáns törzsek igen gyakran azokban az újszülöttekben fordulnak elő, akik HBsAg-pozitív anyáktól születtek, és a szülést követően HBIG-t és HBV vakcinációt is kaptak (28). A leggyakoribb, vakcináció által indukált surface-gén mutáció a 145. aminosav helyen glicin-arginin cserét eredményez (8). Vakcinált szemé-

lyekben megjelenő HBsAg-mutáns HBV törzsek, továbbá a jelenleg forgalomban levő rekombináns HBsAg-t tartalmazó vakcinákra nem reagáló (50) egyének miatt hatékonyabb immunválaszt indukáló és ezáltal nagyobb védekezést biztosító vakcinák kifejlesztése indokolt. Pre-S régió által kódolt proteinek, HBV-DNS-t és hatékony, immunválaszt fokozó adjuvánsokat tartalmazó vakcinák klinikai kipróbálása folyamatban van (17, 26, 50).

Hepatitis C-vírus

A virológia, illetve a vírusszerológia fejlődésével az utóbbi évtizedben egyértelművé vált, hogy a korábban nonA-nonB hepatitisnek diagnosztizált esetek 80%-ának hátterében HCV fertőzés áll (1). A HCV átvitele döntően percutan (vérkészítmények transzfúziója és intravénás kábítószer-élvezők) úton történik, míg a szexuális és vertikális terjedés ritka (perinatalisan, különösen HIV koinfekció esetén) (1). A rossz szociális körülmények és szoros családi kontaktus is segítheti a vírus átvitelét, de jelenleg erre vonatkozóan kevés epidemiológiai adat áll rendelkezésre (2). Egészségügyi dolgozók veszélyeztetettsége fokozott!

Immunglobulin profilaxis

A poliklonális IG készítmények posztexpozíciós profilaxisban betöltött szerepét illetően megoszlanak a vélemények (36). Kisebb vírusedettség átvitelét követően (egészségügyi dolgozók tűszúrásos balesete) a korábbi állásfoglalás alapján (11) az IG adásától profilaktikus hatás volt várható. A ma érvényes szakmai állásfoglalás szerint (12) human IG adásától hepatitis C-vírus fertőzés esetén profilaktikus hatás nem várható.

Hepatitis C-vírus vakcináció

Egyelőre ilyen vakcina nincs kereskedelmi forgalomban. Hatékony és megbízható vakcina kifejlesztést alapvetően a következő tényezők késleltetik: a HCV genom hipervariábilis szakaszokat tartalmaz, igen magas a HCV mutációs képessége, továbbá nem ismert a humorális protektív immunválasz létrejöttének természete sem (7). Ismert, hogy a HCV fertőzés során mind neutralizáló ellenanyagok, mind HCV-specifikus citotoxikus T-lymphocyták képződnek (18, 37). A HCV az immunrendszer állandó „támadása” esetén genetikai állományának megváltoztatása révén képes a szervezet védekezési válaszát kikerülni, így a HCV által indukált fertőzés és májbetegség felerősödése észlelhető (45). Az elmúlt évek vizsgálatai alapján úgy tűnik, hogy a vírus immundomináns epitópjai nem eredményeznek protektív immunválaszt, és krónikus HCV fertőzöttekben heterológ HCV törzsszel mind csimpánzokban, mind emberekben szuperinfekció alakulhat ki (18, 23). Ugyanakkor Choo és mtsai rekombináns HCV burokfehérjét tartalmazó vakcina segítségével – alacsony infektív dózis és homológ HCV törzs fertőzése esetén – csimpánzokban megakadályozták HCV szuperinfekció bekövetkezését (14). A HCV nagyfokú genetikai variabilitása miatt a kifejlesztésre kerülő vakcina csak polivalens lehet (7). További lehetőséget az immunválaszt fokozó adjuvánsok alkalmazása és HCV genomot is tartalmazó vakcinák kifejlesztése jelentheti (26, 42).

Hepatitis D-, E- és G-vírusok

A hepatitis D-vírus (HDV) ellen is tökéletes védekezést biztosít a hepatitis B-vírus elleni vakcináció, mivel a HDV csak HBV együttes jelenléte esetén fertőző. A hepatitis E-vírus csak akut hepatitist okoz, és főleg a gravidák veszélyeztetettek fulmináns kórlefolyás szempontjából. Higiénés előírások betartása esetén a HEV-vel történő fertőződés megelőzhető. Hepatitis G-vírus klinikai jelentősége az akut és krónikus májbetegségek vonatkozásában jelenleg körvonalazódik, és a vakcináció vonatkozásában ez ideig publikáció még nem jelent meg.

„Status praesens” és a jövő kilátásai hazánkban

Mind a hepatitis A-, mind a hepatitis B-vírus elleni modern, rendkívül hatékony vakcinák ma már hazánkban is elérhetők. A HBV vakcina ingyenesen rendelhető HBsAg-pozitív anyák újszülöttjeinek, HBsAg-pozitív személyek kontaktjainak, hemodializáltaknak, egészségügyi intézmények dolgozóinak és egészségügyi oktatási intézmények hallgatóinak.

A serdülőkorúak HBV elleni védőoltását mielőbb be kell iktatni a rutin védőoltások rendszerébe, és jelentősebb támogatásban kellene részesíteni egyes rizikócsoportok (krónikus májbeteg, szervtranszplantációra váró betegek, prostituáltak, homo- és biszexuális férfiak és iv. kábítószer-élvezők) számára a HBV vakcinát.

Becslésünk szerint Magyarországon a hepatotrop vírusok által jelentősen veszélyeztetettek köre kb. félmillióra becsülhető. (Az egészségügyi dolgozók száma kb. 150 000-re tehető.)

Hazánkban jelenleg a Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium által akkreditált 16 Hepatológiai Központ működik, ahol hepatitisvírussal fertőzött betegek – megfelelő indikáció esetén – 100%-os OEP támogatással kaphatják az interferont, és lehetőség van antivirális hatású nukleozid készítmények alkalmazására is. A jövőben e központok feladatkörének bővítése szükséges. A hepatológusoknak az infektológia és epidemiológia társszakmák szakembereinek bevonásával szakmai irányítást és támogatást kell nyújtani a háziorvosoknak (gyermekorvosoknak).

Nagy kihívást jelent a betegek (és orvoskollégák) oktatása, és igen fontos feladat ismeretterjesztő kiadványok szerkesztése és terjesztése.

A WHO nagy szakmai erőfeszítéssel indította be 1997-től kezdődően az egész világra kiterjedő hepatitis B eradikációs programját. Magyarország számára is indokolt ezt elfogadni. A szakmai feltételek adottak. A gazdasági lehetőségek, illetve az egészségügyi ellátás fokozatos fejlődésében bízva a meghirdetett program az ezredfordulót követően valósulhat meg.

Köszönetnyilvánítás: Dolgozatunk kéziratának gondos átnézéséért, illetve a hasznos szakmai tanácsokért ezúton mondunk köszönetet dr. Csohán Ágnes (OKI Járványügyi Osztály) és dr. Telegdy László (Szt. László Kórház) főorvosoknak.

IRODALOM: 1. Alter, H. J.: Hepatitis C: epidemiology and clinical course. In: Schmid, R., Bianchi, L., Blum, H. E., Gerok, W., Maier, K. P., Stalder, G. A. (eds.): *Acute and Chronic Liver Diseases. Molecular Biology and Clinics.* (87th Falk Symposium) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, London, 1996; 57–66. old. – 2. Alter, M. J., Hadler, S. C., Judson, F. N. és mtsai: Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. *JAMA*, 1990, 264, 2231–2235. – 3. Alter, M. J., Hadler, S. C., Margolis, H. S. és mtsai: The changing epidemiology of hepatitis B in the United States. Need for alternative vaccination strategies. *JAMA*, 1990, 263, 1218–1222. – 4. Ambrosch, F., Wiedermann, G., Andre, F. E. és mtsai: Clinical and immunological investigation of a new combined hepatitis A and hepatitis B vaccine. *J. Med. Virol.*, 1994, 44, 452–456. – 5. Az újszülöttek HBV fertőződésének megelőzésére irányuló program országos bevezetésének tapasztalatai. *Epinfo*, 1996, 3, 225–233. – 6. Briem, H., Safary, A.: Immunogenicity and safety in adults of hepatitis A virus vaccine administered as a single dose with a booster 6 months later. *J. Med. Virol.*, 1994, 44, 443–445. – 7. Bukh, J., Miller, R. H., Purcell, R. H.: Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin. in Liver Disease*, 1995, 15, 41–63. – 8. Carman, W. F.: The clinical significance of surface antigen variants of hepatitis B virus. *J. Viral Hepatitis*, 1997, 4 (Suppl. 1.), 11–20. – 9. Centers for Disease Control and Prevention: Hepatitis A vaccination programs in communities with high rates of hepatitis A. *MMWR* 1997, 46, 600–603. – 10. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 1996, 45 (RR-15), 1–30. – 11. Centers for Disease Control and Prevention: Protection against viral hepatitis [Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)]: Non-A, non-B hepatitis. *MMWR*, 1990, 39 (RR-2), 1–26. – 12. Centers for Disease Control: Recommendations for follow-up of health-care workers after occupation exposure to hepatitis C virus. *MMWR*, 1997, 46, 603–606. – 13. Chang, M. H., Chen, C.-J., Lai, M.-S. és mtsai: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 1855–1859. – 14. Choo, Q.-L., Kuo, G., Ralston, R. és mtsai: Vaccination of chimpanzees against infection by hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 1294–1298. – 15. Dömök I.: A hepatitis helyzete Magyarországon: A hepatitisrel kapcsolatos fejlesztési tervek. *Transzfúzió*, 1993, 26, 41–48. – 16. Dömök, I., Csohán, A., Straub, I. és mtsai: Virális hepatitisz – hazai komplex program. „Johan Béla” OKI Fórum, 1995. 04. 19. Összefoglaló 12. – 17. Ellis, R. W.: The diversity of new technologies for making hepatitis vaccines. In: *Vaccines for Intervention and Prevention of Liver Diseases* (ed. Shouval, D.) (31st Annual Meeting of the EASL), 1996, 8–10. old. – 18. Farci, P., Alter, H. J., Wong, D. C. és mtsai: Prevention of hepatitis C virus infection in chimpanzees after antibody-mediated in vitro neutralization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 91, 7792–7796. – 19. Fehér J., Lengyel G.: A vírushepatitis megelőzésének lehetőségei és perspektívái. *Orv. Hetil.*, 1997, 138 (Suppl. 1), 1482–1486. – 20. Gardner, P., Eickhoff, T., Poland, G. A. és mtsai: Adult immunizations. *Ann. Intern. Med.*, 1996, 12, 35–40. – 21. Hadler, S. C., Coleman, P. J., O'Malley, P. és mtsai: Evaluation of long-term protection by hepatitis B vaccine for seven to nine years in homosexual men. In: Hollinger, F. B., Lemon, S. M., Margolis, H. S., eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1991, 759–761. old. – 22. Iwarson, S.: Immunisation against hepatitis A – active or passive? *Infection*, 1996, 24, 2–4. – 23. Kao, J.-H., Chen, P.-J., Lai, M.-Y. és mtsai: Superinfection of heterologous hepatitis C virus in a patients with chronic type C hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 105, 583–587. – 24. Katkov, W. N.: Hepatitis vaccines. *Med. Clin. North Am.*, 1996, 80, 1189–1200. – 25. Koziel, M. J., Dudley, D., Wong, J. T. és mtsai:

Intrahepatic cytotoxic T lymphocytes specific for hepatitis C virus in persons with chronic hepatitis. *J. Immunol.*, 1992, 149, 3339–3344. – 26. Koziel, M. J., Liang, T. J.: DNA vaccines and viral hepatitis: Are we going around in circle? (Editorial). *Gastroenterology*, 1997, 122, 1410–1414. – 27. Lemon, S. M., Shapiro, C. N.: The value of immunization against hepatitis A. *Infect. Agents Dis.*, 1994, 4, 38–49. – 28. Lemon, S. M., Thomas, D. L.: Vaccines to prevent viral hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 1997, 336, 196–204. – 29. Lo, K.-J., Lee, S.-D., Tsai, Y.-T. és mtsai: Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in infants born to HBeAg-positive HBsAg carrier mothers. *Hepatology*, 1988, 8, 1647–1650. – 30. Magyarország 1996. évi járványügyi helyzete. *Epinfo*, 1997, 4, 289–298. – Népjelölti Közlöny, 1997, 47, 428–442. – 31. Maynard, J. E.: Hepatitis B: global importance and control. *Vaccine*, 1990, 8 (Suppl.), S18–20. – 32. Mihály I., Nagy E., Ibrányi E. és mtsai: A védőoltás hatása a hepatitis B vírusfertőzés kockázatára egészségügyi dolgozóknál. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 681–685. – 33. Módszertani levél: Az 1997. évi védőoltásokról „Johan Béla” Országos Közegészségügyi Intézet. *Epinfo*, 1997, 4, 28–34. – 34. O'Grady, J.: Management of acute and fulminant hepatitis A. *Vaccine*, 1992, 10 (Suppl.), S21–23. – 35. Páll G.: Hepatitis B – Az egészségügyi dolgozók legjelentősebb, védőoltással megelőzhető foglalkozási fertőzése. *Epinfo*, 1996, 3, 153–161. – 36. Seeff, L. B., Zimmerman, J. H., Wright, E. C. és mtsai: A randomized double-blind controlled trial of the efficacy of immune serum globulin for the prevention of posttransfusion hepatitis. A Veterans Administration Cooperative Study. *Gastroenterology*, 1977, 72, 111–121. – 37. Shimizu, Y. K., Hijikata, M., Iwamoto, A. és mtsai: Neutralizing antibodies against hepatitis C virus and the emergence of neutralization escape mutant viruses. *J. Virol.*, 1994m, 68, 1494–1500. – 38. Straub I., Csohán A., Lendvai Gy.: A vírushepatitis epidemiológiája a járványügyi helyzet hazai sajátosságai. *Infectológia*, 1996, 3, 60–65. – 39. Szmuness, W., Stevens, C. E., Harley, E. J. és mtsai: Hepatitis B vaccine: Demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 1980, 303, 833–841. – 40. Telegdy, L.: Vírushépatitisz immunoprophylaxisa. *Infectológia*, 1994, 1, 28–31. – 41. Thompson, S. C., Ruff, T. A.: Hepatitis B vaccination. What are the current international recommendations. *Clin. Immunother.*, 1995, 3, 15–26. – 42. Ulmer, J. B., Donnelly, J. J., Parker, S. E. és mtsai: Heterologous protection against influenza by injection of DNA encoding viral protein. *Science*, 1993, 259, 1745–1749. – 43. VanDamme, P., Kane, M., Meheus, A.: Integration of hepatitis B vaccination into national immunisation programmes. *BMJ*, 1997, 314, 329–333. – 44. WHBP-WHO-CDC Meeting: Prevention and Control of Hepatitis B in Central and Eastern Europe. Siófok, Hungary, 6th–9th October 1996. – 45. Weiner, A., Erickson, A. L., Kausou, J. és mtsai: Persistent hepatitis C virus infection in a chimpanzee in associated with emergence of a cytotoxic T lymphocyte escape variant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, 92, 2755–2759. – 46. Werzberger, A., Mensch, B., Kuter, B. és mtsai: A controlled trial of a formalin inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 453–457. – 47. Widell, A., Hansson, B. G., Moestrup, T. és mtsai: Acute hepatitis A, B and non-A, non-B in a Sweden community studied over a ten-year period. *Scand. J. Inf. Dis.*, 1982, 14, 253–259. – 48. World Health Organisation: Thirteen meeting of Global Advisory Group of EPI. *Wkly. Epidemiol. Rec.*, 1992, 1/2: 37 and 3:9–12. – 49. Wright, T. L., Lau, J. Y. N.: Clinical aspects of hepatitis B virus infection. *Lancet*, 1993, 342, 1340–1344. – 50. Zuckerman, J. N., Sabin, C., Cvaig, F. M. és mtsai: Immune response to a new hepatitis B vaccine in health care workers who had not responded to standard vaccine: randomised double blind dose-response study. *BMJ*, 1997, 314, 329–333.

(Nemesánszky Elemér dr., Budapest 114., Pf. 54. 1525)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

Ultrahangvizsgálat és biopszia szerepe és helye vesetranszplantáció után

Marofka Ferenc dr., Szenohradszky Pál dr., Csajbók Ernő dr.*, Szederkényi Edit, Morvay Zita dr.¹
és Iványi Béla dr.²

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Sebészeti Klinika (igazgató: Balogh Ádám dr.)
Radiológiai Klinika (mb. igazgató: Csernay László dr.)¹
Patológiai Intézet (igazgató: Mikó Tivadar dr.)²

A vesetranszplantáció korai és késői posztoperatív szakában számos szövődmény léphet fel. A szerzők jelen munkájukban 1979 októbertől és 1997 novemberéig között végzett 575 vesebeültetés korai (6 héten belül) és késői posztoperatív szakában betegek ellenőrzésének metodikáját elemezték. Vizsgálták a graft állapotának és működőképességének megítélésében a vesebiopsziák és az ultrahangos követés diagnosztikus értékét, a szövődmények előfordulását, az eljárások helyét, jelentőségét, algoritmusát. Megállapítják, hogy a korai posztoperatív szakban gyakrabban fordul elő a biopsziát követően graft ruptura mint a késői periódusban (7,4 vs 0,82%), ami 20 esetből 18-ban a graft elvesztésével járt. Elemzik az ultrahangvizsgálatokkal kimutatható morfológiai és funkcionális eltéréseket. Eredményeik alapján az ultrahangvizsgálat a perirenalis kóros képletek észlelésében és a súlyos vascularis szövődmények kimutatásában megbízható módszernek bizonyult. A szövettani mintavételt a korai posztoperatív szakban azokban a esetekben tartják indokoltnak, amikor az ultrahang nem nyújt egyértelmű információt. A késői posztoperatív szakban a kóros megbízhatósággal csak szövettani vizsgálattal állapítható meg.

Kulcsszavak: vesetranszplantáció, dysfunctio, akut rejectio, ultrahangvizsgálat, biopszia

The role of sonography and biopsy after kidney transplantation. Several complications can occur during both the early and late postoperative periods after kidney transplantation. The methods used to follow up 575 kidney transplanted patients, (transplantations performed between October 1979 and November 1997) in the early (within 6 weeks) and late postoperative periods have been assessed. The diagnostic value of core biopsies and ultrasound examinations, the prevalence of complications, and the applicability of the diagnostic tools in the evaluation of the graft status and viability were analyzed. In the early postoperative period, graft rupture occurred more frequently after biopsy than in the late period (7.4% vs 0.82%), this leading graft loss in 18 of 20 cases. The sonographically diagnosed morphologic and functional changes were also analyzed. Sonography proved a very accurate method for the detection of perirenal fluid collections and masses and severe vascular complications. The data demonstrated that biopsy is indicated in the early postoperative period when the result of sonography is doubtful. In the late postoperative period, biopsy should be performed in every case.

Key words: kidney transplantation, dysfunction, acute rejection, sonography, biopsy

A vesetranszplantáció korai (a beültetést követő 6 héten belül) és késői posztoperatív szakában számos szövődmény léphet fel (1, 5, 7, 11, 13, 14).

A korai posztoperatív szakban a betegek oliguriássá vagy anuriássá válhatnak, hőemelkedés, láz, vérzés vagy a graft körül kóros folyadékgyülem alakulhat ki. A szövődmények oka sokszor fizikális és laboratóriumi vizsgálattal tisztázható. Az akut rejectio jeleként létrejövő, kóros mértékű graft duzzanat, vagy a graft rupturájából származó nagymennyiségű perirenalis vérgyülem sok esetben tapintható, a haemostatus és a vese-funkció laboratóriumi ellenőrizhető. A funkciócsökkenés hátterében – melyet a szérum kreatinin érték emelkedése jelez – különböző okok állhatnak. Leggyakoribb az akut rejectio vagy az akut tubularis necrosis (1, 7). Előfordulhat azonban a vese arteria vagy vena elzáródása, vizelet elfolyási akadály kialakulása (5) és infekció is.

A késői posztoperatív szakban jelentkező funkcióromlásért olyan szövődmények felelősek, mint a krónikus transzplantációs nephropathia, a cyclosporin nephrotoxicitás, az alapbetegség recidívja, pyelonephritis, hypertoniás nephropathia, ureter vagy arteriális anastomosiszűkület, vírusinfekciók (1, 8, 11). Ezen szövődmények felismerésében és egymástól való elkülönítésében az ultrahangvizsgálatoknak kisebb jelentőségük van. A fenti folyamatok többnyire szövettani vizsgálattal állapíthatók meg (3, 4, 9, 12).

Tanulmányunkban azt vizsgáltuk, hogy a korai illetve a késői posztoperatív szakban milyen információkat kaptunk az ultrahangvizsgálatoktól és biopsziáktól.

Anyag és módszer

1979 októbertől és 1997 novemberéig között 575 vesetranszplantáció történt a Szent-Györgyi Albert OTE Sebészeti Klinikáján. Percutan biopsziát 216 vesetranszplantáción átesett betegben 243 alkalommal végeztünk Travenol tű használatával. A korai posztoperatív szakban – az átültetést követően 6 héten belül – 114 esetben a késői posztoperatív szakban – 6 hét–3 év – 129-

* Jelenlegi munkahely: Erzsébet Kórház, Hódmezővásárhely

szer került sor mintavételre. A szövettani minták értékelésénél a Banff klasszifikáció elveit vettük figyelembe (15).

A B módú és duplex Doppler ultrahangvizsgálatokat 1992 decembere óta végezzük rendszeresen. A műtét után 24 órán belül minden betegnél Ultramark-4-plus készülékkel, a betegség mellett kiindulási alapvizsgálatot és a klinikai kép függvényében követéses vizsgálatokat végeztünk. A 197 beteg ellenőrzése során 812 ultrahangvizsgálat történt. Választ kerestünk morfológiai és funkcionális kérdésekre egyaránt. Figyeltük a perirenalis folyadékgyülem, haematoma, üregrendszeri tárgulat jelenlétét, és mértük a graft legnagyobb hosszúságát, a parenchyma átlagos vastagságát.

A Doppler vizsgálatok során az a. arcuatakat három helyen (alsó pólus, középső harmad, felső pólus), a segmentális ágakat két helyen, a vese hilust egy helyen vizsgáltuk. Az arteriális áramlási görbékben minden esetben rezisztencia index értéket (RI = systolés csúcssebesség – végdiastolés sebesség/systolés csúcssebesség × 100%) számoltunk, a 75% feletti értéket tekintettük kórosnak.

Eredmények

Szövettani vizsgálatainkkal kapott eredményeinket az 1. táblázatban foglaltuk össze. Akut rejectiót 113, akut tubularis necrosist 6, interstitialis fibrosist 3, krónikus transzplantációs nephropathiát 72, cyclosporin nephrotoxicitást 42, az alapbetegség recidíváját 8, pyelonephritist 8 és kéregnecrosist 17 mintában tudtunk igazolni. Az esetek egy részében egyidejűleg többféle szövettani elváltozás is megfigyelhető volt. A korai posztoperatív szakban a biopsziákat követően 18 (7,4%), a késői posztoperatív szakban 2 (0,82%) graft rupturát észleltünk. A rupturált graftok csaknem mindegyikét elvesztettük, a sutura csak 2 esetben hozott tartós sikert.

1. táblázat: Szövettani vizsgálatok eredményei vesetranszplantáción átesett betegekben (216 beteg 243 biopszia, egy mintában többféle eltérés is lehetséges)

Szövettani vizsgálat eredménye	Korai (6 héten belül)	Késői	Összesen
Akut rejectio	87	26	113
Akut tubularis necrosis	6	–	6
Interstitialis fibrosis	–	3	3
Krónikus transzplantációs nephropathia	–	72	72
Cyclosporin nephrotoxicitas	2	40	42
Alapbetegség recidívája	1	7	8
Pyelonephritis	2	5	7
Kéregnecrosis	17	–	17

Az ultrahangvizsgálatok eredményeit a 2. táblázatban részleteztük. Az ultrahangképen 32 esetben észleltünk kóros képletet a vesék környezetében.

Az echomentes elváltozások (3 eset) lymphokelének bizonyultak, melyeket ultrahangvezérelt punctióval és folyadék laboratóriumi elemzésével igazoltunk. Egy esetben az extrém módon tágult (15 × 10 × 8 cm) „extrarenalis” pyelon okozott echomentes folyadékgyülemre jellemző ultrahangképet. Az inhomogén echoszerkezetű perirenalis terimék punctio, illetve nyomkövetés alapján 21 esetben haematomának, 5 betegben tályognak bizonyultak, ezeket az ultrahangkép alapján nem tudtuk egymástól megkülönböztetni. Műtéti feltárás 14 esetben történt, mely az ultrahanggal jelzett kóros perirenalis

2. táblázat: Ultrahangvizsgálati eredmények (197 beteg 812 vizsgálat)

Ultrahangvizsgálati lelet	Korai	Késői	Összesen
Eltérés nincs	514	207	721
Perirenalis kóros képlet			
Echomentes lymphokele	2	1	3
extrarenalis pyelon	1	–	1
Vegyes echoszerkezetű haematoma	16	5	21
abscessus	2	3	5
Progresszív üregrendszeri tárgulat	2	1	3
Nem obstructív üregrendszeri tárgulat	5	–	5
Érelzáródások			
a. renalis occlusio	4	3	7
v. renalis occlusio	2	–	2
RI növekedés + morfológiai jelek			
akut rejectio	42		
krónikus transzplantációs nephropathia/cyclosporin nephrotoxicitás/pyelonephritis		12	54

3. táblázat: Doppler ultrahangvizsgálatok vs. szövettani eredmények

Doppler ultrahang	n	Szövetten	Korai	Késői
Artériás keringés nincs	7	a. renalis occlusio	4	3
Szabálytalan arteriális keringés, vénás áramlás nem detektálható	2	v. renalis occlusio	2	–
RI növekedés	42	akut rejectio	36	
		SLE	1	
		CMV infectio	1	
		Nem regenerálódó tubuluskárosodás	4	
	12	krónikus transzplantációs nephropathia		7
		cyclosporin		
		nephrotoxicitás		4
		pyelonephritis		1

képlet jelenlétét minden alkalommal megerősítette. Az ultrahangvizsgálat 3 betegben mutatott progresszív üregrendszeri tárgulatot, amit a műtéti feltárás és a tehermentesítő nephrostomia után a vesefunkció normalizálódása minden esetben igazolt. A szövettani vizsgálat 8 betegnél pyelonephritist igazolt – kettő a korai, 5 a késői posztoperatív szakban – közülük 5-nél nem obstructív jellegű üregrendszeri tárgulatot észleltünk.

A keringési viszonyok ultrahangvizsgálata kimutatta az a. és v. renalis elzáródásokat (3. táblázat). Négy esetben akut, háromban krónikus artériás elzáródást találtunk. Ezeket a súlyos szövödményeket a műtéti feltárás valamennyi esetben igazolta.

A korai posztoperatív szakban 42 betegben a perifériás ellenállás megemelkedése, a graft méreteinek az alap ultrahangvizsgálathoz képest kialakult növekedése alapján akut rejectiót feltételeztünk, ezt 36 esetben a terápia hatékonysága, ill. a későbbi szövettani vizsgálat is alátámasztotta. Egyéb parenchyma megbetegedés (SLE, CMV infekció, nem regenerálódó tubulus károsodás) 6 betegben igazolódott, melyek az ultrahangkép alapján

nem voltak elkülöníthetők. A késői posztoperatív periódusban a 12 esetben észlelt megnövekedett perifériás ellenállás hátterében a szövettani vizsgálat 7 betegben krónikus transzplantációs nephropathiát, négyben cyclosporin nephrotoxicitást, egyenl pyelonephritist igazolt. Ugyanakkor 8 betegben az áramlási görbék eltérést nem mutattak, a szövettan azonban 3 betegben krónikus transzplantációs nephropathiát, 4 betegben pyelonephritist, egyben cyclosporin nephrotoxicitást talált.

Megbeszélés

A vesetranszplantáció, a tudomány jelenlegi állása szerint, a krónikus veseelégtelenség gyógyításának hatékony, költségkímélő, a beteg számára csaknem teljesen normális életminőséget biztosító eljárása (8). A beültetés után a rövid és hosszú távú sikeresség számos tényező függvénye. Nagyon fontos, hogy a fellépő szövödményeket időben és helyesen diagnosztizáljuk, így a megfelelő kezelést el tudjuk kezdeni. Az egyik rettegett szövödmény a transzplantált vese rupturája. Kórokként számos tényező szerepelhet. A hemodialízis során alkalmazott heparin, az erősen forszirozott diuresis, a hypertonia, az akut rejectio során kialakuló interstitialis oedema, a nyirokutak folytonosságának hiánya fokozza az interstitialis nyomást. Egyes vélemények szerint a biopszia mint „locus minoris resistentiae” szerepet játszik a ruptura kialakulásában (13). Emiatt, főleg a korai posztoperatív szakban igyekszünk noninvazív diagnosztikai módszereket alkalmazni.

A leggyakoribb szövödmény, amellyel a vesetranszplantációt követően számolnunk kell, az akut rejectio (2, 6, 7). Korábbi irodalmi adatok 60–70%-os előfordulásról (7), míg az immunszuppresszió fejlődésével, napjainkban ennél lényegesen alacsonyabb arányról számolnak be. Lázár és mtsai az utóbbi 3 év biopsziás anyagát elemezve 33,15%-os gyakoriságot figyeltek meg (9). Saját, 18 éves periódust átfogó anyagunkban a biopsziás mintákban az akut rejectio diagnózisát 46,09%-ban állítottuk fel. Az ultrahangvizsgálatokkal ez az arány lényegesen alacsonyabb, 5,6%. Ez részben azzal magyarázható, hogy mint azt már korábbi összehasonlító tanulmányunkban is kimutattuk (10), csak a súlyos akut rejectiók járnak jelentősebb ultrahangeltérésekkel, másrészt pedig egy betegben azonos klinikai stádiumban több ultrahangvizsgálat is történt. A korai időszakban előfordulhatnak azonban a transzplantáció súlyos vascularis szövödményei (arteria és vena renalis thrombosis) is. Ezek a szövödmények nemzetközi és saját tapasztalataink alapján is 1–2%-ban fordulnak elő, és ultrahangvizsgálattal nagy biztonsággal diagnosztizálhatók (10, 14). Tapasztalataink szerint a korai akut rejectio és az akut tubularis necrosis egyedül az ultrahangkép alapján nem különíthető el (oedemás graft, megnövekedett perifériás ellenállás), a két kórkép közötti differenciálás csak biopsziával

lehetséges. A pyelonephritis, a krónikus transzplantációs nephropathia, a krónikus cyclosporin nephrotoxicitás a késői posztoperatív időszakban várható szövödmények, előfordulásuk nagy anyagokban is 15–25% között változik (9, 12). A krónikus transzplantációs nephropathia más eltérésekkel, így akut rejectiók epizódokkal, necrosis, interstitialis fibrosis, szövődményekkel (9). Az ultrahangos jelek közül említésre méltó, hogy pyelonephritis esetén hétből 5 esetben találtunk üregrendszeri tágulatot.

Véleményünk szerint az ultrahangvizsgálat és a vesebiopszia egyaránt fontos diagnosztikus eljárás a vesetranszplantáció szövödményeinek elkülönítő kórismézésében. A korai posztoperatív szakban az ultrahangvizsgálat megbízható módszer a beültetett vese keringési paramétereinek ellenőrzésére. A Doppler ultrahangvizsgálatot egyértelműen alkalmasnak tartjuk az akut érelzáródások kimutatására. A szövettani mintavétel azokban az esetekben indokolt, amikor az ultrahangvizsgálat nem nyújt egyértelmű információt a vesefunkció romlása vonatkozásában, a késői posztoperatív szakban a kórisme biztonsággal csak szövettani vizsgálattal állapítható meg.

IRODALOM: 1. Azuma, H. Paul, L. C., Tilney, N. L.: Insights into Acute and Chronic Rejection. Transpl. Proc., 1996, 28, 2081–2084. – 2. Banfi, G., Imbasciati, E., Taratino, A. és mtsai: Prognostic value of renal biopsy in acute rejection of kidney transplantation. Nephron, 1981, 28, 222. – 3. Bogman, M. J. T.: Fine-Needle Aspiration Biopsy of the Renal-Transplant – Is It Worthwhile or a Waste of Time. Nephrol Dial Transplant, 1995, 10, 2182–2184. – 4. Colvin, R. B.: The Renal-allograft Biopsy. Kidney International, 1996, 50, 1069–1082. – 5. Engloner L., Kónya A., Kollár és mtsai: Vesetranszplantációt követő urológiai szövödmények kezelése intervencionális radiológiai módszerekkel. Orv. Hetil., 1987, 128, 2611–2614. – 6. Hayry, P., Willebrand, E. Ahonen és mtsai: Monitoring of organ allograft rejection by transplant aspiration cytology. Annals of Clinical Research, 1981, 13, 264–267. – 7. Járny J., Perner F., Megyaszi S. és mtsai: Az akut rejectio felismerésében szerzett tapasztalataink veseátültetett betegekben. Orv. Hetil., 1979, 120, 1445–1447. – 8. Járny J., Alföldy F., Hidvégi M. és mtsai: A veseátültetés eredményei Magyarországon. Magyar Sebészet, 1997, 50, 259–265. – 9. Lázár N., Járny J., Alföldy F. és mtsai: A graftdiszfunkció biopsziás vizsgálatára alapozott differenciáldiagnózis a veseátültetett betegekben. Magyar Sebészet, 1997, 50, 293–298. – 10. Morvay Z., Iványi B., Marofka F. és mtsai: Ultrahangvizsgálatok, szövettani eredmények és klinikai paraméterek összehasonlító elemzése transzplantált vese diszfunkció esetén. Orv. Hetil., 1994, 135, 2467–2471. – 11. Nagano, H., Tilney, N. L.: Chronic Allograft Failure – The Clinical Problem, Am. J. Med. Sci., 1997, 313, 305–309. – 12. Pearson, J. M., McWilliam, L. J., Coyne, J. D. és mtsai: Assessment of Renal Biopsy Specimens. J. Clin. Pathol., 1996, 49, 614. – 13. Perner F. Járny J., Megyaszi S. és mtsai: A transzplantált vese rupturája. Orv. Hetil., 1979, 120, 3033–3036. – 14. Rijkse, J. F., Koolen, M. I., Walaszewski, J. E. és mtsai: Vascular Complication in 400 Consecutive Renal Allografts. J. Cardiovasc. Surg., 1982, 23, 91–98. – 15. Solez, K., Axelsen, R. A., Benediktsson, H. és mtsai: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: The Banff working classification of kidney transplant pathology. Kidney Int., 1993, 44, 411–422.

(Marofka Ferenc dr., Szeged, Bartók tér 10. 6722)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

UVEK

Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Telefon: 06 (1) 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 411-511
5. DEBRECEN:	DOTÉ Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 411-600
6. DEBRECEN:	Kenézy Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 413-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Vas Megyei Markusovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYŐR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 420-211
12. BAJA:	Baja Városi Kórház	Telefon: 06 (79) 422-233
13. EGER:	Markhot Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	Szolnoki MÁV Kórház	Telefon: 06 (56) 426-633
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 311-522
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 465-844
17. SOPRON:	Sopron M. J. V. Erzsébet Kórháza	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzsar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 310-222
20. SZENTES:	Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-410
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Fejér Megyei Szent György Kórház	Telefon: 06 (22) 349-100
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Kórház	Telefon: 06 (74) 412-211
24. BUDAPEST:	SOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (1) 210-0796
25. VÁC	Jávorszky Ödön Városi Kórház	Telefon: 06 (27) 317-000
26. BUDAPEST	Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Telefon: 06 (1) 260-0933
27. BERETTYÓÚJFALU	Területi Kórház	Telefon: 06 (54) 402-200

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:
Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik.
Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783

Humán rekombináns növekedési hormon hatása egészséges és uraemiás gyermekek lymphocytá és granulocytá funkciójára *in vitro*

Dérfalvi Beáta dr.¹, Sallai Péter dr.², Német Katalin dr.³, Szalai Csaba dr.⁴, Kenesei Éva dr.², Tulassay Tivadar dr.² és Falus András dr.¹

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Genetikai, Sejt-, és Immunbiológiai Intézet (igazgató: Falus András dr.)¹

I. sz. Gyermekklinika (igazgató: Tulassay Tivadar dr.)²

Országos Haematológia és Immunológiai Intézet, Budapest (igazgató: Petrányi Győző dr.)³

Heim Pál Gyermekkorház, Budapest (igazgató: Tary Erzsébet dr.)⁴

Munkánkban *in vitro* megközelítésből vizsgáltuk a humán rekombináns növekedési hormon (rhGH) immunrendszerre kifejtett hatását. Lymphoblastos proliferációs tesztet végeztünk lektin és GH stimulusra, illetve granulocytá szabad gyök képzést vizsgáltunk GH jelenlétében kemilumineszcenciás módszerrel 22 egészséges és 11 uraemiás gyermeknél. A gyermekek lymphocytáin a GH receptor génexpressziót RNS izolálást követően reverz transzkriptáz polimeráz láncreakcióval elemeztük. Egészséges gyermekek 59%-ában a hormon önmagában mitogen hatást fejtett ki, vagy fokozta a fitohemagglutinin lymphoproliferatív hatását, az uraemiás betegek 45%-ában emelte a spontán lymphoproliferációt (ANOVA teszt). A GH receptor mRNS expresszió nagy egyéni különbségeket mutatott, és nem volt összefüggés a hormon lymphoblastos proliferációt moduláló hatásával. A granulocytá oxidatív metabolizmust a hormon a vesebetegek 60%-ában emelte, mindkét csoportban csak priming hatást észleltünk. A humán rekombináns növekedési hormonnak citokinszerű immunmoduláló hatása van, és a rhGH kezelés uraemiás gyermekekben inkább immunstimuláló hatású lehet.

Kulcsszavak: növekedési hormon, uraemia, lymphoblastos proliferáció, granulocytá oxidatív burst

The *in vitro* effect of recombinant human growth hormone on the lymphocyte and granulocyte functions of uremic and healthy children. The aim of the study was to establish the effect of GH on immune functions in 22 healthy and in 11 uremic children, *in vitro*. Oxidative burst of granulocyte in the presence of GH measured by chemiluminescence and lymphoblast proliferation to GH and lectin stimuli were studied. Gene expression of GH receptor was analyzed with reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) method. The metabolic burst of granulocytes individually differed, specially in the chronic renal failure (CRF) group (60%) showed rather dose and time-dependent increase, the GH had only a priming effect. In 59% of the healthy children the GH stimulated the lympho-proliferative response itself or interaction with the lectin (ANOVA-test) and increased the spontaneous lymphoproliferation in 45% of the uremic patients. The GH receptor mRNA expression differed in the childrens lymphocytes, showing no correlation with the effect of GH on lymphoproliferation. The GH has a cytokine-like role in the regulation of the human immune system, and the GH treatment in uremic children is rather stimulating on immune functions.

Key words: growth hormone, uraemia, lymphoblast proliferation, oxidative burst of granulocytes

A humán rekombináns növekedési hormont (rhGH) egyre kiterjedtebben alkalmazzák az orvosi gyakorlatban. Gyermekgyógyászok a primer és szekunder GH-deficiencia mellett más alacsony növesssel járó állapotokban is adják; krónikus veseelégtelenségben, Turner-, és Down-szindrómában, D-vitamin rezisztens rachitisben, krónikus szteroidterápiában részesülőknél, mint pl. juvenilis rheumatoid arthritisben (9).

Az utóbbi két évtized kutatásaiból ismert, hogy a hormon anabolikus hatásán kívül képes az immunfolyamatokat befolyásolni. A GH-t az immunrendszer egyes sejtjei maguk is szecernálják, a receptor is megtalálható ezen sejteken (1) (kivételesen a granulocyták, mert ott a GH a prolactin receptoron keresztül hat), és autokrin-parakrin úton növeli a T-lymphocyták citotoxicitását, az NK sejtek aktivitását, monocyták hidrogén-peroxid termelését, kemotaxisát, serkenti a neutrophilek differenciálódását, TNF- α , IL-1, IFN- γ citokinek termelését (5, 11, 12, 15).

A krónikus uraemiás betegek immunrendszere számos ponton károsodott: csökkent a polymorphonuclearis sejtek NAD (P) H-oxidáz-dependens reaktív oxigén gyök termelése, ezen sejtek felszínén az Fc-receptorok aktivitása, kemotaxisa (7, 10, 14). Tehát a károsodott komplex ölü funkció okolható ezen betegek gyakoribb és súlyosabb bakteriális fertőzéseiről. A természetes ölüsejtek csökkent aktivitása (8), az elégtelen T-lymphocytá működés, melyre uraemiások szérumban mért alacsonyabb IL-2 és IFN-gamma szintek és a CD4+ sejteken csökkent IL-2 receptor denzitás utalnak (2), valamint uremiás szérumban jelenlétében látott gátolt lymphoblastos proliferáció és adhéziós készség (13) a gyakori vírusfertőzésekért, az intracelluláris kórokozók által történt fertőzésekért felelősek. A megnövekedett tumorincidencia, az anergiás késői típusú hyperszenzitív reakciók és a bőr-, illetve vese allograftok hosszabb túlélése is ezzel magyarázható. Csökkent immunglobulin szintjeik miatt

vakcinációk során szerokonverziójuk elmarad az egészségesekéhez képest (3).

Mindezek tükrében nem közömbös tehát, hogy az alacsony testmagasságuk miatt szuprafiziológiás dózisban adott növekedési hormon milyen irányban és hogyan befolyásolja a krónikus veseelégtelenségben szenvedő gyermekek immunfunkcióit.

Betegek, módszerek

Betegek

A Semmelweis OTE 1. Gyermekklinika Műve Centrumában gondozott 11 uraemiás gyermeket (6 lány, 5 fiú, életkor 12,18±3,3 év, se kreatinin 587±244 µmol/l, se CN 34,2±8,5 mmol/l) vizsgáltunk. Öt hemodializált betegnél a vérvétel közvetlenül a dialízis megkezdése előtt történt, három beteg peritoneális dialízisben részesült, 3 nem szorult dialízisre. A gyermekek napi 4 U/m² rhGH sc. kezelésben részesültek, vérvétel előtt 24 órával hormont nem kaptak. A normál kontroll populációt 22 egészséges, egynapos műtéti beavatkozásra váró gyermek (9 lány, 13 fiú, életkoruk 11,45±3,3 év, se kreatinin 61±9,1 µmol/l, se CN 4,0±1,2 mmol/l) képezte.

A gyermekek az anamnézis, a fizikális vizsgálat és a laboreredmények alapján (kvalitatív és kvantitatív vérkép, CRP) infekciómentesek voltak, immunsuppresszív szereket nem szedtek. A vizsgálatot a Semmelweis OTE Etikai Bizottsága elfogadta, minden gyermek szülője írásban hozzájárult a vérvételhez.

Lymphoblast proliferációs teszt

Kilenc ml perifériás, heparinizált vérből Ficollal sűrűséggradiens centrifugálás után szeparált lymphocytákat RPMI 1640, 10% borjúsavóval, Gentamycinnel dúsított táptalajon 72 órán át inkubáltuk (37 °C, 95% O₂, 5% CO₂, 5 párhuzamos 1,5 × 10⁵ sejt/200 µl) rhGH 5–25–50–100–500 ng/ml, illetve az utolsó 48 órában ftohemagglutinin (PHA) 3 µg/ml koncentrációval 96 lyukú lemezen. Az élő sejtek aránya tripánkéék festéssel 95% feletti volt minden kezelésnél. A sejtproliferáció mértékét MTT festést követően (az élő sejtek mitokondriumában színes formazán vegyület alakul) fotometriásan mértük. Az extinkciók arányosak a sejtszámmal.

Granulocita oxidatív burst mérése

Kilenc ml heparinos vénás vérből Ficollal sűrűséggradiens centrifugálás, majd 6%-os dextránon ülepítés után a vörösvértesteket hypotóniás lízissel eltávolítottuk. A megmaradó neut-

rophil granulocyták szuboptimális forboléssterre fellépő reaktív oxigéngyökök termelését luminollal felerősített kemilumineszcenciával detektáltuk, Bertold LB 952-es típusú luminométerben, 45 percen át 7 perces időközökkel. A sejteket 0–45–90 percig rhGH 10–50–300 ng/ml koncentrációival előinkubáltuk. A szabadgyökök termelését a kemilumineszcencia-idő görbe alatti területek számításával becsültük, 10%-ot meghaladó változásokat tekintettünk szignifikánsnak.

GH receptor gén expresszió analízis RT-PCR módszerrel

Fenolos extrahálással nyert celluláris RNS-t reverz transzkriptáz enzimmel oligonucleotid primerek jelenlétében cDNS-sét alakítottuk. A cDNS-t a növekedési hormon receptor (GHR) transzmembrán részét kódoló primerekkel, Taq polimerázzal 40 PCR ciklussal (95 °C–30 sec., 55 °C–1 min., 72 °C–1 min.) amplifikáltuk (1). A keletkezett PCR terméket (308 bp) 2%-os agaróz gélen elektroforézissel futtattuk.

Szérum Neopterin ELISA mérés

A plate falához, mint szilárd fázishoz kötött anti-neopterin antitestek kötőhelyeiért verseng a szérum neopterinje, és a mintához adott, tormaperoxidázzal (szubsztátja: 2,2 – azino-di-3-etil-benzotiazolin szulfonát) konjugált neopterin. A szérum neopterin mennyisége 405 nm-en leolvasott abszorbanciákkal standard kalibrációs görbével meghatározható.

Eredmények

Lymphoblast proliferációs teszt

Az 1. és 2. táblázatban azon eseteket tüntettük fel, ahol a GH hatása meghaladta az átlagtól 2 SD-vel eltérő értéket, valamint az egyénenként tapasztalt leghatásosabb hormonkoncentrációkat. A gyermekek többségénél a hormon egy, vagy két koncentrációja hatott, dózisfüggő hormonhatást 4 egészséges és 3 uremiás gyermeknél tapasztaltunk. A krónikus vesebetegeknél 5/11 esetben a hormon önmagában is mitózist indukált, a további 6/11 betegen önmagában nem befolyásolta a sejtszámot. Az egészséges gyermekeknél 4/22 esetben a hormon önmagában is mitogén volt, 5/22 esetben gátló hatást láttunk, a további 11/22 esetben a hormon egyes koncentrációi külön, nem változtatták a spontán mitózist.

1. táblázat: A növekedési hormon hatása a lymphocyta proliferációra

Név	Alapérték±SD (extinkciós értékek)	GH hatás < , > átlag (extinkciós értékek)	Leghatásosabb GH konc. (ng/ml)
Krónikus vesebetegek (n = 11)			
		<i>serkentés 5/11</i>	
M. D.	0,133±0,008	0,152	100
V. B.	0,126±0,007	0,142	100
S. L.	0,101±0,008	0,130	100
K. Ba.	0,078±0,012	0,157	50
Zs. K.	0,068±0,004	0,087	25
		<i>serkentés 4/22</i>	
F. B.	0,036±0,003	0,047	50
L. N.	0,044±0,001	0,049	50
K. Br.	0,106±0,004	0,164	25
W. A.	0,031±0,003	0,039	25
		<i>gátlás 5/22</i>	
B. N.	0,108±0,006	0,093	500
M. Sz.	0,166±0,018	0,118	500
K. Be.	0,131±0,003	0,117	100
M. T.	0,111±0,008	0,088	100
S. Cs.	0,276±0,025	0,197	25

2. táblázat: A növekedési hormon hatása a PHA indukálta lymphoproliferációra

Név	PHA átlag±SD (extinációs értékek)	GH hatás <, > átlag (extinációs értékek)	Leghatásosabb GH konc. (ng/ml)
Krónikus vesebetegek (n = 11)			
<i>serkentés 5/11</i>			
L. T.	0,045±0,011	0,083	500
B. Zs.	0,069±0,010	0,092	500
A. J.	0,076±0,010	0,139	25
<i>gátlás 3/11</i>			
M. D.	0,182±0,013	0,136	500
V. B.	0,266±0,013	0,227	50
Zs. K.	0,185±0,014	0,156	25
Egészséges csoport (n = 25)			
<i>serkentés 6/22</i>			
T. V.	0,092±0,021	0,172	500
F. B.	0,034±0,003	0,044	500
G. D.	0,039±0,013	0,073	500
V. G.	0,052±0,012	0,152	500
S. H.	0,112±0,003	0,141	50
K. E.	0,346±0,032	0,423	50
<i>gátlás 4/22</i>			
S. Cs.	0,344±0,074	0,107	500
K. Be.	0,142±0,002	0,119	500
B. N.	0,177±0,009	0,152	100
K. Br.	0,311±0,011	0,253	100

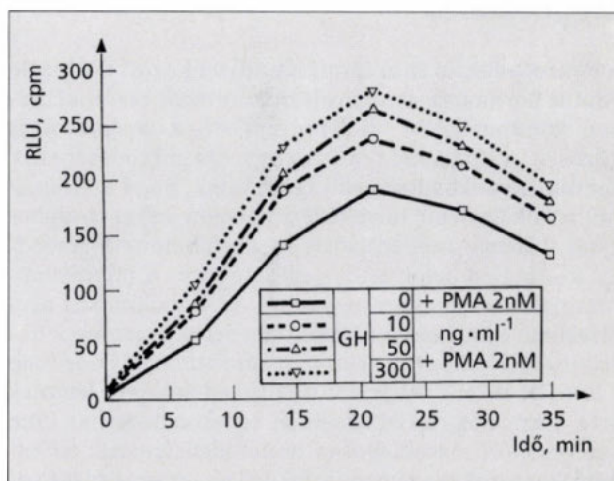
GH= növekedési hormon; PHA = fityohemagglutinin

A PHA kiváltotta lymphoproliferációt a hormon uremiásoknál 3/11 esetben serkentette, 3/11 esetben gátolta, 5/11 esetben nem befolyásolta. Egészséges gyermekeknél a PHA-ra adott lymphoproliferációt a GH 6/22 esetben serkentette, 4/22 esetben gátolta, a többiekben nem befolyásolta. A vesebeteg csoportban szignifikánsan nagyobb volt a GH lymphoproliferatív hatása, mint egészségeseknél ($p = 0,03$, χ^2).

Az eredményeket kétszemponyos ANOVA analízissel értékelve 13/22 (59%) egészséges gyermeknél a GH önmagában, vagy a lektin hatását növelve, serkentőleg befolyásolta a lymphoproliferációt. Két egészséges és három vesebeteg gyermekben ellentmondásosan, a GH önmagában serkentett, míg a PHA hatását csökkentette. Két uremiás gyermeknél sem a hormon, sem a lektin nem befolyásolta a lymphocyták szaporodását.

Granulocyt oxidatív burst

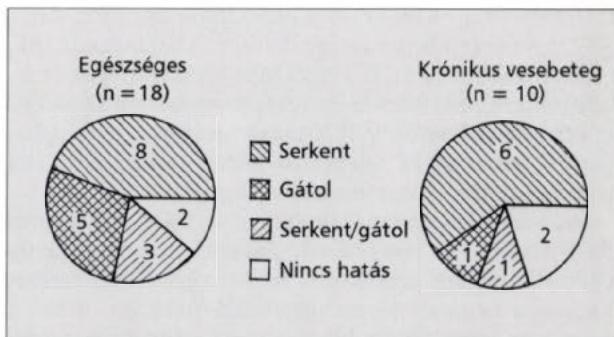
Az 1. ábrán egy tipikus serkentő hatást mutató példa látható; 45 perces GH-os előinkubálás után a hormon dózisfüggően növelte a forbolészterre adott szabad gyök termelést egy egészséges gyermek granulocytáiban. Eredményeinket a 2. ábrán foglaltuk össze: az egészségeseknél 8/18, az uremiásoknál 6/10 esetben emelte a GH a kemiluminescenciát, általában dózisfüggően. Egészségeseknél 3/18, vesebetegekben 1/10 esetben serkentést, vagy gátlást láttunk az inkubációs időtől függően. Mindkét csoportban két gyermeknél nem volt hatása a hormonnak. Csak egy uremiás gyermeknél láttunk enyhe gátlást. A polymorphonuclearis sejtek reaktív oxigén gyök termelése forbolészter stimulusra, GH nélkül nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoportban ($p = 0,46$, kétfoldos t-próba). χ^2 próbával nem volt különbség a két csoport GH érzékenysége között ($p = 0,3$), de tendenciájában nagyobb serkentést láttunk a vesebetegekben. A hormonnak minden esetben csak priming hatása volt, azaz önmagában nem váltott ki szabad gyök termelést, csak a szuboptimális dózisban alkalmazott PMA-ra adott választ módosította.



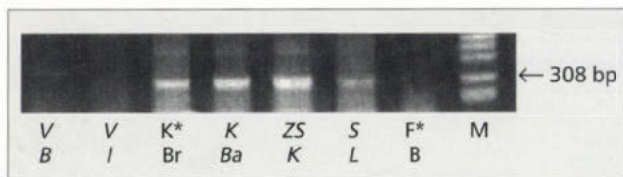
1. ábra: Egy egészséges gyermek granulocytáinak szabad gyök termelése 45 perces GH előinkubálást követően.

Kemilumineszcencia az idő függvényében.

RLU = Relativ Light Unit; GH = növekedési hormon; cmp = count per minute



2. ábra: GH hatása granulocyták szabad gyök termelésére egészségesekben és vesebetegekben



3. ábra: GH receptor gén expresszió RT-PCR módszerrel.
M = molsúly marker; 308 bp = a felszokszorított DNS szakasz hossza;
*egészségesek és uraemiások monogramjai

GH-receptor gén expresszió analízis RT-PCR módszerrel

A GH-rec mRNS expresszió a gyermekek lymphocytáin nagy egyéni különbségeket mutatott, a két csoport között nem volt konzekvens különbség, és a génexpresszió mértéke nem mutatott összefüggést a hormon lymphoblastos proliferációra kifejtett hatásával sem (3. ábra).

Szérum neopterin ELISA mérés

A szérum neopterin szintek szignifikánsan magasabbak voltak az uremiás csoportban (egészségesek: $5,6 \pm 5,1$ ng/l, vesebetegek: $130,2 \pm 75$, $p = 10^{-9}$).

Megbeszélés

A neuroendokrin és az immunrendszer között citokinek, peptid hormonok és neurotranszmitterek révén kétirányú kommunikáció áll fenn, amiben a receptorok is közösek, ezáltal a két rendszer egymás működésére hat. Tanulmányunkban sikerült igazolnunk, hogy a terápiásan is alkalmazott növekedési hormon képes lymphocyták blastos proliferációját és a granulocytá szabadgyöktermelést befolyásolni, egészséges és immunkompromittált szervezetben egyaránt. Az irodalomban nem olvasható adat, hogy krónikus vesebeteg gyermekek immunfunkcióit hogyan érinti a szuprafiziológias dózisban adott GH kezelés, valamint *in vitro* adatok sem léteznek arra nézve, hogy a GH uraemiás sejteken hogy hat. Ezen betegcsoport másodlagosan immundeficiensnek tekinthető, a zavarok eredete multifaktoriális, az uraemiás toxikok, a renalis eredetű anaemia, a gyakori transzfúziókat követő vastúlterheltség, malnutrició és a dializáló membránok krónikus károsító hatása állnak a védekező rendszer zavarainak hátterében, kórosan aktiválva az immunsejteket (4). Az irodalomban olvasható heterogén beteganyag (predializált, hemodializált, peritoneailisan dializált) eredményeket tekintve nem világos, hogy maga az uraemia vagy a dializáló eljárás játszik nagyobb szerepet (3). Az uraemia progressziójával ez a hatás fokozódik, a mi méréseink során is a legrégebb ideje haemodializált betegeinknél mértük a legmagasabb neopterin szinteket. Ez az aktivált T-sejtek γ -IFN-jának hatására a macrophagokból felszabaduló biopterin anyagcseretermék, ami szintén a sejt immunitás kóros alaktivitását jelzi.

Az uraemiás gyermekek éveken át tartó, folyamatos rhGH kezelésben részesülnek. Ezen folyamatos terápiás gyakorlat mellett próbáltunk *in vitro* következtetéseket levonni a hormon immunmoduláló hatására. Mivel a hormonra adott lymphoblastos proliferációs válasz mértéke és az optimális hormonkoncentrációk egyénenként eltérőek voltak, így ez az *in vitro* blast transzformációs

rendszer alkalmas módszer lehet az egyéni GH érzékenység *in vivo* előrejelzésére. Ennek transzplantált betegeknél lehet különös jelentősége, mivel az ő esetükben kérdéses a GH terápia biztonságossága, nem tudjuk ugyanis, hogy a hormon milyen szerepet játszik az akut és krónikus rejectiók modulációjában. Két uraemiás gyermek lymphocytái PHA hatására nem mutattak blastos proliferációt, ez a CD4+ sejtek felszínén, az egészségesekéhez viszonyítva, csökkent IL-2 re receptorsűrűséggel is magyarázható (6).

Feltételezésünk, miszerint a GH által modulált lymphoproliferáció összefüggést mutat a sejt felszíni GHR mRNS mennyiségével (azaz génexpressziójával), nem igazolódott, így az egyéni érzékenység nem a receptor-kötés, hanem pl. a jelátvitel szintjén lehet befolyásolt.

In vitro vizsgálataink alapján tehát megállapítható, hogy a rekombináns növekedési hormon terápia immunmoduláló hatású, uraemiás gyermekek többségében serkentőleg hat a lymphocyták szaporodására és a granulocyták szabad gyök termelésére, az érzékenység azonban egyénenként különböző. Immunhiányos állapotukat tekintve ez előnyös, az esetleges transzplantációs szövődmények miatt viszont fokozott figyelmet követel.

IRODALOM: 1. Badolato, R., Bond, H. M., Valerio, G. és mtsai: Differential expression of surface membrane growth hormone receptor on human peripheral blood lymphocytes detected by dual fluorochrome flow cytometry. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1994, 79, 984–990. – 2. Dai, Y., Yu, Y., Tang, S. C. és mtsai: Dynamic observation on NK cell activity and IL-2 and IFN gamma production *in vitro* in patients on maintenance hemodialysis. *J. Tongji. Med. Univ.*, 1993, 13, 221–225. – 3. Descamps-Latscha, B., Herbelin, A., Nguyen, A. T. és mtsai: Balance between IL-1 beta, TNF-alfa and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationship with activation markers of T cells, B cells and monocytes. *J. Immunol.*, 1995, 154, 882–892. – 4. Hershkovitz, R., Korzets, Z., Rathaus, M. és mtsai: Inhibition by uremic sera of CD4+ T-cell adhesion to extracellular matrix components. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1995, 10, 2065–2069. – 5. Kelley, K. W.: The role of growth hormone in modulation of the immune responses. *Ann. NY. Acad. Sci.*, 1990, 584, 95–103. – 6. Kelly, C. J.: T-cell function in chronic renal failure and dialysis. *Blood. Purif.*, 1994, 12, 36–41. – 7. Ksiazek, A., Koziol, M.: Phagocytic function of neutrophils during dialysis in relation to some immunological findings. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1991, 6 (Suppl 3), 31–34. – 8. Lewis, L. S., Van Epps, D. E., Chenoweth, D. E.: Alterations in chemotactic factor-induced responses of neutrophils and monocytes from chronic dialysis patients. *Clin. Nephrol.*, 1988, 30, 63–72. – 9. Lippe, B. M., Nakamoto, J. M.: Conventional and nonconventional uses of growth hormone. *Rec. Progr. Horm. Res.*, 1993, 48, 179–235. – 10. Revillard, J. P.: Immune deficits in haemodialysis patients. *Rev. Prat.*, 1990, 40, 609–612. – 11. Snow, E. C., Feldbush, T. L., Oaks, J. A.: The effect of growth hormone and insulin upon MLC responses and the generation of cytotoxic lymphocytes. *J. Immunol.*, 1981, 121, 161–164. – 12. Sommese, L., Donnarumma, G., Cipollaro, L'ero, G. és mtsai: Growth hormone modulates IL-alfa and IFN-gamma release by murine splenocytes activated by LPS or porins of *Salmonella typhimurium*. *J. Med. Microbiol.*, 1996, 45, 40–47. – 13. Stachowsky, J., Pollok, M., Burrichter, H. és mtsai: Immundeficiency in ESRD-patients in linked to altered IL-2 receptor density on T cell subsets. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 1991, 34, 171–177. – 14. Vanholder, R., Ringoir, S.: Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1993, 3, 1541–1554. – 15. Warwick-Davies, J., Lowrie, D. B., Cole, P. J.: Growth hormone is a human macrophage activating factor. *J. Immunol.*, 1995, 154, 1909–1918.

(Falus András dr., Budapest, Nagyvárud tér 4. 1089)

A cardiovascularis rendszer vestibularis kontrollja

Monos Emil dr. és Lóránt Miklós dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Klinikai Kísérleti Kutató – II. Élettani Intézet (igazgató: Monos Emil dr.)

Az evolúciós időléptékkel kialakult alkalmazkodási folyamatokhoz képest a modern életviszonyok igen rövid időtávon belül teszik ki az ember szív- és érrendszerét nagyfokú gyors és/vagy tartós gravitációs terhelésváltozásoknak. Az első, 1922-ben végzett megfigyelés óta többszörösen igazolást nyert kísérleti állatokon, hogy a vestibularis rendszer közvetlen befolyást gyakorol a cardiovascularis rendszer szabályozására, így például a nervus vestibularis kétoldali átmetszése macskán szignifikánsan rontja a fej lehajlításával kiváltott akut hypotensio kompenzálását. Humán vizsgálatok eredményei is alátámasztják a vestibulo-sympathicus reflex létezését. Kalorikus vagy más stimulussal kiváltott vestibularis inger sympathicus efferens aktivitásfokozódást okoz. Az agytörzs több magcsoportjáról (ncl. vestibularis medialis, ncl. subretrofacialis, tegmentum lateralis területe stb.) bizonyosodott be, hogy fontos közvetítő funkciója van a vestibulo-sympathicus reflex centrális szerveződésében. Nem ismert azonban, hogy a testhelyzet krónikus megváltoztatása során fellépő adaptív érrendszeri változások kialakulásában a vestibularis rendszer játszik-e szerepet. Ilyen lehetséges szerepre utalnak a szerzőknek az utóbbi évtizedben nyert saját kutatási eredményei. Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal kimutatták, hogy patkányokban kéthetes orthostaticus terhelés jelentősen és differenciáltan megváltoztatja a végtag ereinek innervációs denzitását. Emellett két hét alatt szignifikánsan felerősödött a vena saphena akut intraluminalis nyomásemelkedésre adott myogen válasza. Feltételezik, hogy e válasz növekedését, legalább részben, vestibularis kontrollal működő adrenerg mechanizmusok okozák. Az arteriális vérnyomás spektrális elemzésével találtak arra utaló jeleket, hogy kéthetes orthostaticus terhelés patkányban már megváltoztathatja a cardiovascularis rendszer szisztémás kontrollját is.

Kulcsszavak: cardiovascularis rendszer, vestibulo-sympathicus reflex, gravitációs terhelés, agytörzsi mechanizmusok

Vestibular control of the cardiovascular system. Due to modern living conditions the human cardiovascular system is frequently exposed to rapid or/and prolonged changes in gravitational forces. These transients are very short compared to the timescale of the evolution causing substantial difficulties in adaptation. As it has been many times proven experimentally since the first observation in 1922, the vestibular system affects directly the regulation of the cardiovascular system. For example, bilateral transection of the vestibular nerve of cats significantly disturbs the compensation of acute hypotension induced by lowering the animal's head. The results of human studies also indicate the existence of vestibulo-sympathetic reflexes. Vestibular excitation caused by caloric to other stimuli results in increased sympathetic efferent activity. Several groups or nuclei in the brain-stem (medial vestibular ncl., subretrofacial ncl., the lateral area of tegmentum) were confirmed to have important mediatory function in the central organization of the vestibulo-sympathetic reflex. However, the role of vestibular system in long-term adaptive responses of the vascular system of chronic changes in body position is not classified yet. Such a possible role is suggested by our experimental findings during the last decade. Electronmicroscopic examinations indicated that two-week long orthostatic load due to head-up tilting changes significantly and differently the innervation density of blood vessels in the extremities of rats. There also have been a significant amplification of acute myogenic response to intraluminal pressure-elevation in the saphenous vein. We suppose that adrenergic mechanisms under vestibular control are at least in part responsible for the regionally different adaptive changes including structural remodelling. Spectral analysis of the arterial blood pressure suggested that a two week-long orthostatic load can already alter the overall control of the cardiovascular system in rats.

Key words: cardiovascular system, vestibulo-sympathetic reflex, gravitational loading, brain-stem mechanisms

A szárazföldi állatvilág alkalmazkodási képességének talán legnagyobb erőpróbája lehetett az evolúció folyamán az ősök elszakadása a tengervíztől, amelyben a microgravitációs viszonyai között „kényelmesen” éltek. A hatalmas, kb. 10⁶-szor nagyobb terestrialis gravitációs erőhöz történő adaptáció azonban sok évmillió kísérletezéssel történhetett, amelynek során sajátos alkalmazkodási mechanizmusok, sőt specializált receptor szervek – így a vestibularis sacculo-utricularis receptor rendszer – fejlődtek ki. Különösen összetett „kihívást” jelentett a vérkeringési rendszer adaptív funkcióinak biztosítása a megváltozott körülményekhez. A fejlődés csú-

csán azonban az ember már azt is elérte, hogy az orthostaticus testhelyzet természetes számára, s a vízszintes pozícióból történő felállás révén a hosszanti nagyerekben létrehozott tetemes folyadékoszlopok „tehetetlenségét” is képes szervezete gyorsan, célszerűen kompenzálni különböző hierarchikusan és heterarchikusan szerveződött szabályozási mechanizmusokkal.

Az evolúciós időléptékkel kialakult alkalmazkodási folyamatokhoz képest azonban a modern életviszonyok igen rövid időtávon belül teszik ki az emberi szervezetet nagyfokú gyors és/vagy tartós gravitációs terhelésváltozásoknak, különösképpen a műszaki-technikai haladás

elképesztő méretű felgyorsulásának következményeképpen. Gondoljunk az űrutazásokra, amelyek során az astronauta alig pár hónapos, legfeljebb éves „edzés” után kerül a világűrbeli microgravitációs viszonyai közé hosszú időre (a már belátható közelségbe került első Mars-expedícióhoz összesen közel 3 évre lehet szükség!). A példák között azonban még számos egyéb és gyakoribb is említhető, így a tartós kényszertesthelyzeteket megkövetelő üzemi munkakörülmények (merev álló pozitúrában a lábvének vérnyomása akár tízszeresére is nőhet a vízszintes testhelyzethez képest!), utazás a gyors földi, vízi, légi járműveken stb. E terhelésváltozások igen gyakran okoznak súlyos panaszokkal járó tüneteket, mint amilyen az orthostaticus intolerancia (szédülés, ájulás), orthostaticus oedema, mozgásbetegség stb. Ismert, hogy már 8–10 napos űrutazás után az astronauták több mint fele nem tud egyszerű orthostaticus próbákat teljesíteni, mert szív-érrendszerük sokat veszít gravitációs alkalmazkodóképességéből (4).

A fentiek mérlegeléséből már logikusan következik, hogy a vestibularis rendszer fontos szerepet játszhat a vérkeringés szabályozásában, s nyilvánvaló, hogy ennek pontos ismerete rendkívül fontos az orvos számára az egészség megőrzése, valamint számos betegség gyógyítása szempontjából egyaránt. Éppen ezért meglepő, hogy a vestibularis és a cardiovascularis rendszerek morfológiai és funkcionális kapcsolatáról ismereteink nagyon hiányosak, s a kutatási aktivitás is csupán az utóbbi két évtizedben lendült meg e téren. Míg a gyors, rövid távú válaszokkal kapcsolatos kísérletes vizsgálatok máris jelentős részeredményeket hoztak, a krónikus adaptációra vonatkozó tudományos kutatás elhanyagoltnak tűnik. Mindezek alapján indokoltnak tartjuk, hogy összefoglalásra kerüljenek a legfontosabb eredmények arról, hogy a vestibularis rendszer miként vehet részt a gyors, rövid távú cardiovascularis adaptációs folyamatokban, ill. áttekintsük, hogy milyen érrendszeri változások következhetnek be a tartós gravitációs terhelésváltozáshoz történő alkalmazkodás során.

A vestibulo-sympathicus reflex létezésének bizonyítékai

Régóta ismert, hogy a vestibularis rendszer szerepet játszik a somatomotoros működések reflexes szabályozásában: a vestibulo-spinalis, vestibulo-collicularis és a vestibulo-ocularis reflexek kutatásával kapcsolatos eredmények tanügyi anyagnak tekinthetők. Ismertté vált az is, hogy a vestibularis stimulusoknak szerepük van a mozgásbetegség kialakulásában (44). E tünetegyüttes, az émelygés és hányás mellett, gyakran jár együtt sápadtsággal és izzadással, jelezve a bőr véreireihez és izzadásmirigyeihez futó fokozott sympathicus efferenciációt (14, 22). Ezek az autonóm hatások azonban akkor jelennek meg csupán, ha a vestibularis apparátus percek, vagy órákon keresztül ki van téve ismételt stimulusoknak, így lehetnének következményei a praeganglionaris sympathicus neuronok indirekt aktivációjának, amely eredhet a nauséához és hányáshoz rendszerint társuló általános emocionális stresszből. Mind több tudományos bizonyíték jelzi azonban, hogy a vestibularis rendszer sokkal közvetlenebbül is befolyásolja a sympathicus efferenciációt, ill. a vérnyomást. A cardiovascularis rendszerre ható gyors vestibulo-sympathicus reflex léte-

se t. k. nem meglepő, ha arra gondolunk, hogy a testhelyzet hirtelen, vagy lassú változásai milyen komoly kihívást jelentenek a stabil artériás vérnyomás fenntartása szempontjából (13, 42), s hogy a vestibularis rendszer generálja azokat a bemenő hatásokat, amelyek jelzik a testhelyzet változásait, így természetesen azokat is, amelyek a vérkeringést jelentősen befolyásolják. Gyakorlati szempontból pedig egyenesen kézenfekvő, hogy a vestibularis jelek felhasználásra kerüljenek az orthostaticus hypotensio regionálisan differenciált kompenzálásához a baroreceptor reflexekkel összhangban.

Megfigyelések kísérleti állatokban. A vestibularis és a vérkeringési rendszerek kapcsolatára vonatkozó első állatkísérletes megfigyelések feltehetőleg 1922–1924-ben kerültek publikálásra (35, 36): Spiegel és Démétríades labyrinthus ingerléssel vasodepressor választ kapott decerebrált nyulakon. Azóta többszörösen igazolást nyert kísérleti állatokon, hogy a vestibularis rendszer közvetlen befolyást gyakorol a vérnyomás szabályozására, ill. hogy hatással van a cardiovascularis funkciókat reguláló prae- és postganglionaris sympathicus neuronokra (32, 44). Megirian és Manning (20) 1967-ben közölték, hogy a nervus vestibularis elektromos ingerlése bilaterális vagotomia után macskában a nervus splanchnicus kisüléseit váltotta ki, majd átmeneti vérnyomáscsökkenést okozott, mely a splanchnicus ideg tónusos aktivitásának csökkenésével járt együtt. Más kutatók arról számoltak be, hogy bilaterális vagotomia után macskában is a vestibularis ideg enyhe ingerlése vasodepressor választ indukál (16), amelyhez egyrészt a vese sympathicus idegek aktivitásának csökkenése (43), másrészt a szív, az abdominalis és a cervicalis sympathicus idegek aktivitásának növekedése társulhat (41). A vestibularis inger általában egy 50–85 ms latenciaidő után kezdődő fokozódást, vagy pedig csökkenést vált ki, melytől fokozódást vált ki a sympathicus efferens aktivitásban. Kísérletes adatok közvetlen bizonyítékokat szolgáltatnak arra nézve is, hogy a vestibularis rendszer részt vesz a testhelyzet változásával összefüggő vérnyomásváltozások korrekációjában: Doba és Reis (10) bénított, kloralózzal altatott macskákban mutatták ki, hogy a nervus vestibularis kétoldali átmetése szignifikánsan károsítja a 30, vagy 60 fokos fej-le „tilt”-tel kiváltott orthostaticus hypotensio kompenzálását.

Humán vizsgálatok. Ember esetében is vannak már dokumentumai annak, hogy a vestibulo-sympathicus reflex létezik. A reflex tanulmányozása általában oly módon történt, hogy különböző effektor szervek funkcióinak, vagy/és a postganglionaris sympathicus idegek elektromos aktivitásának regisztrálása révén mérték a vestibularis ingerekre adott válaszokat.

Arra nézve, hogy a testhelyzet változtatása jelentősen befolyásolhatja az alsó végtagi izmokhoz futó sympathicus idegek efferens aktivitását, Burke és mtsai (5) szolgáltatott először közvetlen bizonyítékot emberen. Ők pulzus-szinkron multi-unit sympathicus „burst” aktivitást regisztráltak a musculus peroneus idegkötegeiből fekvő, ülő és álló testhelyzetben; a tapasztalt reflexválaszokat azonban kizárólag az alacsony- és magasnyomású baroreceptoroknak tulajdonították.

Közvetlen vestibularis ingerlés (kalorikus) hatását Okada és mtsai (30) vizsgálták: növekedést találtak a vérnyomás értékeiben és a vérplazma noradrenalin szintjében. Mano és mtsai (18) termoneutrális víz immerzióban lévő embereken microneurographiás technikával végzett vizsgálatai szerint a vázizomzathoz futó vasomotor postganglionaris sympathicus idegek kisülési frekvenciája fokozódott kalorikus vestibularis ingerlés hatására. Mások viszont nem találtak változást az izom sympathicus ideg aktivitásában kalorikus ingerlés esetén hanyattfekvő egyénekben (7).

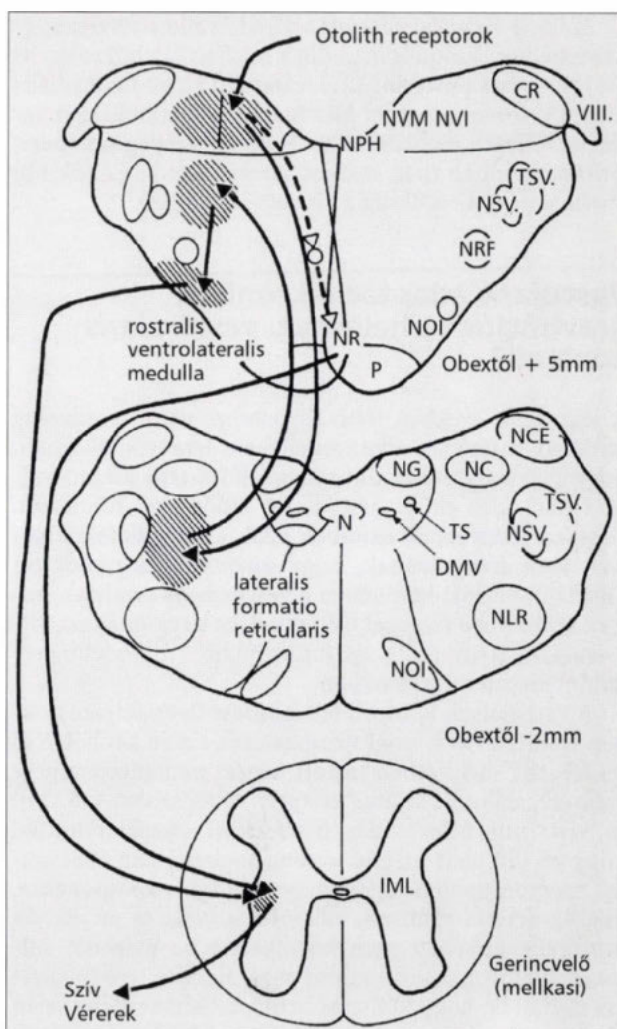
Legújabb Ciu és mtsai (8) szolgáltatott meggyőző bizonyítékot arra, hogy kalorikus vestibularis ingerlés közvetlenül befolyásolja emberben a vázizomzat sympathicus idegeinek kisülési frekvenciáját. Hanyattfekvő egyének kettős microneurographiás (nervus tibialis) regisztrálási technikát alkalmaztak, hogy megfigyelhessék a bilaterális választ unilateralis ingerlés kapcsán. A kalorikus stimulus kiváltott nystagmus és a neuralis aktivitás közötti keresztkorrelogramok segítségével elemezték az idegaktivitás időbeli változását az ingerlés után. A vestibularis izgalom mértékét a nystagmus lassú fázisa sebességének maximuma szolgált. Hideg vestibularis inger (irrigáció 50 ml 10 °C-os vízzel) átmeneti gátlást és azt követő fokozódást eredményezett a sympathicus aktivitásban, míg meleg ingerlés (50 ml 44 °C-os víz) hatására csak fokozódás jött létre. Az aktivitásnövekedés nagysága mindkét esetben arányos volt a vestibularis izgalom fokával. Egyoldali ingerlés mindig bilaterális választ indukált. Nem volt szignifikáns különbség az ipsilaterális és contralaterális sympathicus válaszok között.

Shortt és Ray (34) hason fekvő embereken fej-le irányú nyak flexióval váltottak ki peronealis, ill. tibialis sympathicus efferens aktivitásfokozódást, valamint lábikra vascularis ellenállás-növekedést; pulzusszám- és enyhe diastoles vérnyomás-emelkedést is tapasztaltak. Közvetkeztetésük szerint a végtagi neuralis és keringési ellenállás-változások létrejöttében a vestibulo-sympathicus reflex játszotta a fő szerepet és nem a magas- vagy alacsony nyomású baroreflexek.

A vestibulo-sympathicus reflex centrális mechanizmusai

A vestibulo-sympathicus reflex centrális szerveződése vonatkozásában is történt már néhány eredményes kísérletes vizsgálat. Régebb óta ismert, hogy mind a nervus vestibularis elektromos ingerlésével kiváltott renalis idegaktivitás-változásokat, mind pedig a labyrinthus kalorikus ingerlésével indukált vérnyomáscsökkenést gátolni lehet a nucleus vestibularis medialis electrolytikus laesioival (35, 37, 43). Az itt lévő neuronok ingerületet továbbítanak a formatio reticularisba (31), a kisagy számos régiójába (17), egyéb vestibuláris magvakba (12), továbbá extraocularis izmok motoneuronjaihoz (19), valamint a gerincvelőbe (1). A rostralis ventrolateralis medullában (RVLM) lévő idegsejtek, amelyeknek fő funkciója a vérnyomás regulációval kapcsolatos (6, 9, 52), ugyancsak kapnak bemeneti hatásokat a vestibularis neuronoktól (39, 47, 49).

A RVLM neuronjainak kritikus szerep jut az elektromos vestibularis ideg ingerlés hatásának közvetítésében a nervus splanchnicus felé decerebrált macskákon végzett kísérletek szerint (46). Természetes, tisztán vestibularis ingerek (fej rotációja decerebráción, cerebellectomián és nyaki dorsalis gyök átmetszésén átesett macskán) is szignifikáns splanchnicus idegaktivitás válaszokat eredményeznek a nucleus vestibularis medialis és inferior közreműködésével (50). Patkányon a RVLM roncsolása megszünteti a kalorikus stimuláció hatására bekövetkező vérnyomás-emelkedést (29). A lateralis tegmentális mező (obex közeli formatio reticularis lateralis), amely ugyancsak fontos cardiovascularis integratív area, szintén kap mind közvetlen, mind polysynapticus bemeneteket a vestibularis magvakból (46). Feltételezhető, hogy ez a mező a vestibulo-sympathicus reflexben, valamint a vestibularis eredetű vomitusban egyaránt szerepet játszik.



1. ábra: A vestibulo-sympathicus reflex neuralis szerveződésének modellje (Yates, [45] után). A reflex az otolith receptorokból indul ki, közvetítésében a nucleus vestibularis medialis és inferior, a nyúltvelői lateralis formatio reticularis caudalis részei, raphe magvak, valamint a nyúltvelői rostralis ventrolateralis formatio reticularis gerincvelői projekciói játszanak szerepet. CR = corpus restiformis; DM V. = nucleus motorius dorsalis n. V.; IML = nucleus intermediolateralis; NC = nucleus cuneatus; NCE = nucleus cuneatus externus; NG = nucleus gracilis; NLR = nucleus reticularis lateralis; NOI = nucleus olivaris inferior; NPH = nucleus prepositus hypoglossi; NR = nucleus raphi; NRF = nucleus retrofacialis; NS V. = nucleus spinalis n. V.; NVI = nucleus vestibularis inferior; NVM = nucleus vestibularis medialis; N. XII = nucleus hypoglossi; P = pyramis; TS = tractus solitarius; TS V. = tractus spinalis nervi V.; VIII = nervus vestibulocochlearis

Az agytörzs egyéb részei is be lehetnek kapcsolva a vestibulo-sympathicus reflex válaszokba (28, 44, 46, 48, 51). Alapos kísérletes vizsgálatok támasztják alá, hogy a nucleus subretrofacialis és a medullaris raphe magvak neuronjai kapnak bemenetet a labyrinthusból és lassú vezetésű rostokat továbbítanak a gerincvelő sympathicus motoneuronjaihoz (1. ábra). A nucleus tractus solitarius dorsolateralis részén is találtak olyan neuronokat, amelyeket a vestibularis ideg ingerlésével lehetett aktiválni (2, 38, 45, 49).

Számos vizsgálat vezetett arra a következtetésre, hogy a cerebellum, különösen pedig a nucleus fastigii rostralis (10), a vermis posterior (21), valamint az uvula mediális része (3) fontos szerepet játszhatnak a vestibulo-sympathicus reflexek mediálásában. E funkció jellege és specificitása azonban még számos ponton kérdéses, további kutatásokra van szükség a bizonyossághoz (44).

Vascularis adaptáció krónikus gravitációs terheléshez: vestibularis kontroll?

A legutóbbi években több figyelemre méltó eredmény született kísérletes állatmodelleken arra vonatkozóan, hogy a testhelyzet krónikus megváltoztatása adaptív változásokat idéz elő az érrendszer különböző területein. Teljesen hiányoznak azonban azok a vizsgálatok, amelyek arra irányulnának, hogy központi idegrendszeri mechanizmusok, különösen a vestibularis rendszer, milyen szabályozó szerepet tölthetnek be a regionális differenciált, strukturális és funkcionális „remodellinget” eredményező változásokban.

A vestibularis kontroll feltételezése ilyen folyamatokban is kézenfekvő. Saját vizsgálataink során két héten át fej-fel „tilt”-helyzetben tartott felnőtt patkányok végtag ereiben találtunk sajátos adaptív változásokat (25, 26). In vivo mikroelektrodás mérésekkel megállapítottuk, hogy ez idő alatt megnő a vena saphena simaizomsejtek membránpotenciáljának sympathicus komponense, míg az arteria saphena, valamint a vena és az arteria brachialis esetében nem következett be mérhető változás. Elektronmikroszkópos vizsgálataink eredményei azt mutatták, hogy kéthetes orthostaticus terhelés jelentősen megváltoztatja a hátsó (terhelt) végtag ereinek innervációs denzitását is: az arteria és a vena saphena adventitiájában mind az idegrostterminálok sűrűsége, mind pedig az egyes idegvégződéseken a neurotranszmittert tároló microvesiculák száma nagymértékben megnőtt. A vena brachialisban az előbbikéhez képest kisebb mértékű emelkedést tapasztaltunk a vesiculaszámra nézve, az arteria brachialisban pedig egyáltalán nem következett be denzitásnövekedés (24).

Zwang és mtsai (1997, személyes közlés) tartós fej le „tilt”-helyzetben tartott patkányok elülső végtag arteriái esetében a periadventitiális sympathicus idegrost sűrűség növekedését, a hátsó végtagi arteriák esetében pedig csökkenését látták (a vénákat nem tanulmányozták). Immunhisztokémiai vizsgálataink szerint a felszaporodott sympathicus terminálok transmitter vesiculái főleg noradrenalin tartalmaznak, de az arteriák esetében található még bennük NO és VIP is. Az orthostaticus terhelés hatására tehát a legnagyobb mérvű microvesiculasűrűség-növekedés a vena saphena falának idegvégződéseiben következett be, összhangban a korábbi elektrofiziológiai eredményeinkkel. Fentieket követően két hét alatt szignifikánsan felerősödött a vena saphena akut intraluminalis nyomásemelkedésre adott válasza. Feltételezzük, hogy e myogen válasz növekedését, legalább részben, adrenerg mechanizmusok eredményezik (11).

Legújabb vizsgálataink eredményei (40) azt mutatják, hogy az intravascularis nyomás által indukált myogén válaszhoz kapcsolódó simaizommembrán-depolarizációjának ellenregulációjára ember alsó végtagi vénáiban

kalcium- és feszültségfüggő kálium-ioncsatornák fejlődtek ki. E csatornák viszont sem a humán vena brachiocephalica, sem pedig a normál, ill. a „tilt” patkányok vena saphena simaizomzatának membránjában nem mutatathatók ki. Feltehetően ennek az adaptációs mechanizmusnak a megjelenéséhez a hetes nagyságrendnél hosszabb idejű gravitációs stimulusra van szükség. Ugyanekkor, az artériás vérnyomás-ingadozások spektrális elemzésével találtunk arra utaló jeleket, hogy kéthetes orthostaticus terhelés patkányban már megváltoztathatja a cardiovascularis rendszer egészének sympathicus kontrollját (33).

Szignifikáns változást találtunk még kéthetes „tilt” testhelyzet után a kísérleti állatok hátsó végtagi izmainak kapilláris denzitásában is (15). Oxidatív típusú izmokban (a musculus tibialis anterior „mag”-rostozata és musculus soleus) csökkent az egy rostra eső kapillárisok száma, míg a musculus extensor digitorum longusban és a tibialis anterior „köpeny”-rostozatában nem változott. Ugyancsak változatlan maradt minden izom víztartalma. Az orthostaticus testhelyzettel, amelyet tartós regionális vénás vérnyomásemelkedés kísér, tehát hasonló mikroér „rarefactio” jár együtt, mint amit az artériás hypertonia kísérletes modelljein – s újabban emberen is – megfigyeltek.

A fenti eredmények azt bizonyítják, hogy krónikus, orthostaticus gravitációs terhelés jelentős – regionális redistribúcióval járó – funkcionális és morfológiai adaptációt indukálhat a végtagok sympathicus érbeidegzésében, továbbá a vascularis myogen reaktivitásban, valamint a mikroerdenzitásban. E változások kihathatnak a cardiovascularis rendszer egészének sympathicus szabályozására. Mindezek alapján logikusnak tűnik az a feltételezés, hogy vestibularis mechanizmusok is szerepet játszhatnak a gravitációhoz történő krónikus cardiovascularis adaptáció folyamataiban, melynek kutatása egyike a közeljövő tudományos feladatainak.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők köszönetüket fejezik ki Juhász Kálmánnénak és Oravecz Lászlónénak értékes közreműködésükért a kézirat előkészítése során. Kutatástámogatás: OTKA T-C-194, T-017789 és ETT 499/1996.

IRODALOM: 1. Akaike, T.: Neuronal organization of the vestibulospinal system in the cat. *Brain Res.*, 1983, 259, 217–227. – 2. Balaban, C. D., Beryozkin, G.: Vestibular nucleus projections to nucleus tractus solitarius and the dorsal motor nucleus of the vagus nerve: potential substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Exp. Brain Res.*, 1994, 98, 200–212. – 3. Bradley, D. J., Ghelarducci, B., La-Noce, A. és mtsai: An electrophysiological and anatomical study of afferents reaching the cerebellar uvula in the rabbit. *Exp. Physiol.*, 1990, 75, 163–177. – 4. Buckley, J. C. Jr., Lane, L. D., Levine, B. D. és mtsai: Orthostatic intolerance after spaceflight. *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81, 7–18. – 5. Burke, D., Sundlöf, G., Wallin, G.: Postural effects on muscle nerve sympathetic activity in man. *J. Physiol.*, 1977, 272, 399–414. – 6. Ciriello, J., Caverson, M. M., Polosa, C.: Function of the ventrolateral medulla in the control of the circulation. *Brain Res. Rev.*, 1986, 11, 359–391. – 7. Costa, F., Lavin, P., Robertson, D., Biaggioni, J.: Effect of neurovestibular stimulation on autonomic regulation. *Clin. Auton. Res.*, 1995, 5, 289–293. – 8. Cui, J., Mukai, C., Iwase, S. és mtsai: Response to vestibular stimulation of sympathetic outflow to muscle in humans. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1997, 66, 154–162. – 9. Dampney, R. A. L., Czachurski, J., Dembowski, K. és mtsai: Afferent connections and spinal projections of the pressor region in the rostral ventrolateral medulla of the cat. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1987, 20, 73–86. – 10. Doba, N., Reis, D. J.: Role of the cerebellum and vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circ. Res.*, 1974, 34, 9–18. – 11. Dörnyei, G., Monos, E., Kaley, G. és mtsai:

Myogenic responses of isolated rat skeletal muscle venules; its characteristics and modulation by norepinephrine and endothelium. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271, H267-H272. – 12. Gacek, R. R.: Location of commissural neurons in the vestibular nuclei of the cat. *Exp. Neurol.*, 1978, 59, 479-491. – 13. Gauer, O. H., Thron, H. L.: Postural changes in the circulation. In: *Handbook of Physiol.*, Section 2. Circulation, P. Dow, W. F. Hamilton (Eds.), American Physiol. Soc., Washington, D. C., 1965, 2409-2439. old. – 14. Golding, J. F., Phil, D.: Phasic skin conductance activity and motion sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, 1992, 63, 165-171. – 15. Hudlicka, O., Dörnyei, G., Monos, E.: The effect of long-term tilting on capillary supply in rat hindlimb muscles. *Acta Physiol. Hung.*, 1995, 83, 205-212. – 16. Ishikawa, T., Miyazawa, T.: Sympathetic responses evoked by vestibular stimulation and their interactions with somato-sympathetic reflexes. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1980, 1, 243-245. – 17. Kotchabhakdi, N., Walberg, F.: Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde transport of horseradish peroxidase. *Exp. Brain Res.*, 1978, 31, 591-604. – 18. Mano, T., Iwase, S., Saito, M. és mtsai: Somatosensory-vestibular-sympathetic interactions in man under weightlessness simulated by head-out water immersion. In: *Basic and Applied Aspects of Vestibular Function*, J. C. Hwang (Ed.), Hong Kong University Press, Hong Kong, 1988, 193-203. old. – 19. McMasters, R. E., Weiss, A. H., Carpenter, M. B.: Vestibular projections to the nuclei of the extraocular muscles. Degeneration resulting from discrete partial lesions of the vestibular nuclei in the monkey. *Am. J. Anat.*, 1966, 18, 151-164. – 20. Megirian, D., Manning, W. J.: Input-output relations in the vestibular system. *Arch. Ital. Biol.*, 1967, 105, 15-30. – 21. Miyazawa, T., Ishikawa, T.: Cerebellar inhibitory action in vestibulo-sympathetic responses. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1983, 7, 185-189. – 22. Money, K. E.: Motion sickness. *Physiol. Rev.*, 1970, 50, 1-39. – 23. Monos, E., Contney, S. J., Cowley, A. W. Jr. és mtsai: Effect of long-term tilt on mechanical and electrical properties of rat saphenous vein. *Am. J. Physiol.*, 1989, 256, H1185-H1191. – 24. Monos E.: Az érrendszeri krónikus adaptáció mechanizmusai. *Érbetegségek*, 1997, 3, 1-6. – 25. Monos, E., Bérczi, V., Nádas, Gy.: Local control of veins: biomechanical, metabolic, and humoral aspects. *Physiol. Rev.*, 1995, 75, 611-666. – 26. Monos, E., Lóránt, M., Fehér, E.: Innervation density of rat extremity vessels after long-term orthostatic body position. Abstract book of XXXIII IUPS Congress, St. Petersburg, 1997, P061. 27. – 27. Monos, E., Lóránt, M., Fehér, E.: Mechanisms of vascular adaptation to long-term orthostatic gravitational loading. *J. Gravit. Physiol.*, 1997, 4, P39-P40. – 28. Morrison, S. F., Gebber, G. L.: Raphe neurons with sympathetic related activity: Baroreceptor responses and spinal connections. *Am. J. Physiol.*, 1984, 246, R338-R348. – 29. Nishiike, S., Takeda, N., Kubo, T. és mtsai: Neurons in rostral ventrolateral medulla mediate vestibular inhibition of locus coeruleus in rats. *Neuroscience*, 1997, 77, 219-232. – 30. Okada, M., Yoshida, J., Matsunaga, T.: Plasma catecholamine and blood pressure in caloric stimulation of the labyrinth. *Nippon Jibi-inkoka Gakkai Kaiho*, 1983, 86, 1005-1009. – 31. Peterson, B. W., Abzug, C.: Properties of projections from vestibular nuclei to medial re-

ticular formation in the cat. *J. Neurophysiol.*, 1975, 38, 1421-1435. – 32. Previc, F. H.: Do the organs of the labyrinth differentially influence the sympathetic and parasympathetic systems? *Neurosci., Biobehav. Rev.*, 1993, 17, 397-404. – 33. Schisler I., Dézsi L., Makula J. és mtsai: Ortosztatikus terhelés hatása az artériás vérnyomás spektrális tulajdonságaira. *MÉT XLII. Vándorgyűlése, Szeged*, 1997. – 34. Shortt, T. L., Ray, C. A.: Sympathetic and vascular responses to head-down neck flexion in humans. *Am. J. Physiol.*, 1997, 272, H1780-H1784. – 35. Spiegel, E. A., Démétriades, T. D.: Der Einfluß des Vestibular-Apparates auf das Gefäßsystem. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1922, 196, 185-188. – 36. Spiegel, E. A., Démétriades, T. D.: Der zentrale Mechanismus der vestibulären Blutdrucksenkung und ihre Bedeutung für die Entstehung des Labyrinthschwindels. *Pflügers Arch. Ges. Physiol.*, 1924, 205, 328-337. – 37. Spiegel, E. A.: Effect of labyrinthine reflexes on the vegetative nervous system. *Arch. Otolaryngol.*, 1946, 44, 61-72. – 38. Steinbacher, B. C. jr., Yates, B. J.: Brain-stem integrative sites for vestibulo-sympathetic reflexes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1996, 781, 700-702. – 39. Steinbacher, B. C. jr., Yates, B. J.: Processing of vestibular and other inputs by the caudal ventrolateral medullary reticular formation. *Am. J. Physiol.*, 1996, 271, R1070-R1077. – 40. Szentiványi, M., Bérczi, V., Hüttl, T. és mtsai: Venous myogenic tone and its regulation through K⁺ channels depends on chronic intravascular pressure. *Circulat. Res.*, 1997, 81, 988-995. – 41. Tang, P. C., Gernandt, B. E.: Autonomic responses to vestibular stimulation. *Exp. Neurol.*, 1969, 24, 558-578. – 42. Thomas, J. E., Schirger, A., Fealey, R. D. és mtsai: Orthostatic hypotension. *Mayo Clin. Proc.*, 1981, 56, 117-125. – 43. Uchino, Y., Kudo, N., Tsuda, K. és mtsai: Vestibular inhibition of sympathetic nerve activity. *Brain Res.*, 1970, 22, 195-206. – 44. Yates, B. J.: Vestibular influences on the sympathetic nervous system. *Brain Res. Rev.*, 1992, 17, 51-59. – 45. Yates, F. J.: Vestibular influences on the autonomic nervous system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1996, 781, 458-473. – 46. Yates, B. J., Balaban, C. D., Miller, A. D. és mtsai: Vestibular inputs to the lateral tegmental field of the cat: Potential role in autonomic control. *Brain Res.*, 1995, 689, 197-206. – 47. Yates, B. J., Goto, T., Bolton, P. S.: Responses of neurons in the rostral ventrolateral medulla of the cat to natural vestibular stimulation. *Brain Res.*, 1993, 601, 255-264. – 48. Yates, B. J., Goto, T., Kerman, I. és mtsai: Responses of caudal medullary raphe neurons to natural vestibular stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1993, 70, 938-946. – 49. Yates, B. J., Grélot, L., Kerman, I. A. és mtsai: Organization of vestibular inputs to nucleus tractus solitarius and adjacent structures in cat brain stem. *Am. J. Physiol.*, 1994, 267, R974-R983. – 50. Yates, B. J., Miller, A. D.: Properties of sympathetic reflexes elicited by natural vestibular stimulation: implications for cardiovascular control. *J. Neurophys.*, 1994, 71, 2087-2092. – 51. Yates, B. J., Siniaia, M. S., Miller, A. D.: Descending pathways necessary for vestibular influences on sympathetic and inspiratory outflow. *Am. J. Physiol.*, 1995, 268, R1381-R1385. – 52. Yates, B. J., Yamagata, Y., Bolton, P. S.: The ventrolateral medulla of the cat mediates vestibul sympathetic reflex. *Brain Res.*, 1991, 552, 265-272.

(Monos Emil dr., Budapest, Pf. 448. 1446)

Az Orvosi Hetilap előfizetői a Springer Hungarica valamennyi könyvét **20% kedvezménnyel** vásárolhatják meg.

Oktogonon orvosi rendelő kiadó!

A Kereskedelmi és Hitelbank felett, felújított, 120 nm-es, külön erre a célra kialakított lakásban orvosi rendelő bérbe adó

ÉRDEKLŐDNI: VÁSÁRHELYI GÁBOR, 06 (30) 338-349

DORMICUM®

midazolam

• *tabletta*

gyors hatáskezdet

KÖNNYŰ ELALVÁS

rövid hatástartam

UTÓHATÁS NÉLKÜLI ÉBREDÉS

kedvező hipnotikus potenciál

A TERMÉSZETESHEZ HASONLÓ ALVÁS



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

Termék Osztály
1101. Budapest,
Salgótarjáni út 20.
Tel.: 260-2282
Telefax: 265-2192

F. Hoffmann -
La Roche Ltd Basel
licence alapján
előállítja és
forgalomba hozza:
EGIS
GYÓGYSZERGYÁR RT
BUDAPEST

OGYI eng. szám:
1681/40/90.

Hatóanyag: 7,5 ill. 15 mg midazolamum filmtablettánként. • **Javallatok:** Alvászavarok és bármilyen típusú insomniá kezelésére, különösen elalvási zavarok és korai felébredés esetén. Sebészeti és diagnosztikai eljárások előtt szedatívumként. • **Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni túlérzékenység. Pszichózis és depresszió okozta álmatlanság elsődleges kezelése. • **Relatív ellenjavallat:** Más szedatívumokhoz hasonlóan organikus agyi károsodások, súlyos légzési elégtelenség, rossz általános egészségi állapot, myasthenia gravis. • **Adagolás:** Felnőtteknek szokásos napi adag 7,5-15 mg közvetlenül lefekvés előtt. Premedikációként a műtét előtt 30-60 perccel 15 mg Dormicum tablettát kell beadni szájon át, hacsak az i. m. adagolás nem tűnik célszerűbbnek (lásd Dormicum inj.). • **Mellékhatások:** A szer ritkán észlelt mellékhatásai szedatív hatásának tulajdoníthatók, melyek dózis függők és az adag mérséklésekor megszűnnek. Hosszan tartó szedés során - az erre hajlamos betegeknél - megszokás alakulhat ki. Célszerű, ha az első Dormicum adagot a beteg ismerős környezetben veszi be (amnéziás epizód). • **Gyógyszerkölcsonhatások:** Együttadása kerülendő: központi idegrendszerre ható szerekkel (hatásfokozódás). • **Figyelmeztetés:** Terhesség korai szakaszában és a szoptatás idején adása nem javasolt. Alkalmazásának időtartama alatt járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos! Alkalmazásának időtartama alatt szeszestilt fogyasztani tilos! A gyógyszerert gyermek elől gondosan el kell zárni! • **Megjegyzés:** „Járóbeteg ellátás keretében vényen rendelhető.” • **Csomagolás:** 10 db 7,5 mg vagy 10 db 15 mg filmtabletta. • Részletes információ az alkalmazási előíratban.

Plazmaferézissel sikeresen kezelt akut etilén-glikol mérgezés esete

Bernscherer György dr.* és Prinz Géza dr.

Fővárosi Önkormányzat Szent László Kórház, Budapest, Neuroinfektológia (osztályvezető főorvos: Káli Gábor dr.)

A szerzők atípusos Guillain-Barré-szindróma klinikumával érkező beteg kórtörténetét mutatják be. A hevenyen kialakult paraparesis háttérben etilén-glikol intoxikáció igazolódott. Betegüket e mérgezés terápiájában hagyományosan bevált hemodialízis helyett plazmaferézissel kezelték jó hatásokkal. Kitérnek a plazmaferézisben részesült etilén-glikollal intoxikált betegek gáz-kromatográfiás eljárással történő nyomon követésének lehetőségére, felhívják a figyelmet az etilén-glikol tartalmú fagyásgátló Na-fluorescein tartalmának könnyű kimutathatóságára és ezáltal az intoxikált állapot gyors felismerésére.

Kulcsszavak: etilén-glikol, Guillain-Barré-szindróma, intoxikáció, paraparesis, plazmaferézis

Successful treatment of ethylene glycol intoxication with plasmapheresis. The authors show the differential diagnostics, therapy and pathomechanism of the ethylene glycol intoxication in connection with review of their young patient became acute paraparetic in consequence of the intoxication. In the therapy of the ethylene glycol intoxication, instead of the traditionally proved hemodialysis their patients was treated with great efficiency with plasmapheresis. The authors show the pathomechanism of a patient came with atypical Guillain-Barré-Syndrom. In the hinterground of an acute paraparesis was an ethylene glycol intoxication identified. In the therapy of this intoxication their patients was treated with great efficiency with plasmapheresis instead of the traditionally proved haemodialysis. They touch upon the possibility of monitoring with gas chromatography of the patients plasmaphereticised, and call attention the easy check of the sodium fluorescein content of the antifreeze additive therefore the rapid recognition of the intoxicated status.

Key words: ethylene glycol, Guillain-Barré-Syndrome, intoxication, paraparesis, plasmapheresis

Szeszes italok hamisításkor egyre gyakrabban használnak fel etilén-glikolt (EG) tartalmazó fagyásgátlót, mely kereskedelmi forgalomban kapható, de illegálisan is beszerezhető. Rendszeresen előfordul az EG és az etil-alkohol összetévesztéséből adódó intoxikáció. Felnőtt ember esetében a letális dózis mindössze 30–100 ml, így az EG mérgezés fel nem ismerése a beteg számára végzetes következményekkel járhat.

Esetünket hevenyen kialakult vitális veszélyeztetettség, és más kórképekkel történő összetéveszthetősége – polymyositis, polyradiculitis – miatt tartjuk közlésre érdemesnek.

Esetismertetés

N. Gy. 31 éves nőbeteget atípusos Guillain-Barré-szindrómát feltételező diagnózissal küldik osztályunkra. Kórelőzményében említésre méltó betegség nem szerepel. A hetero-anamnézis felvételekor kiderült, hogy beutalását megelőzően

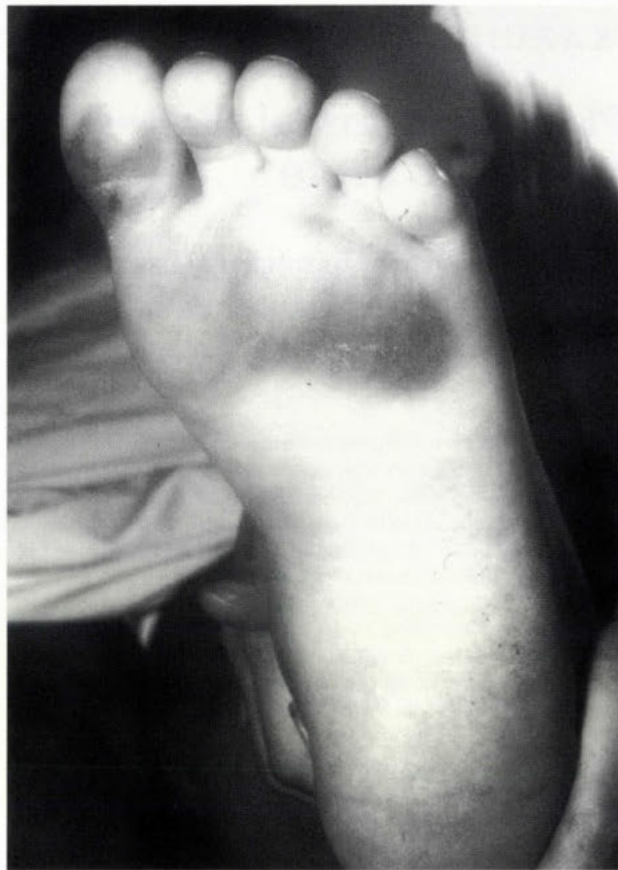
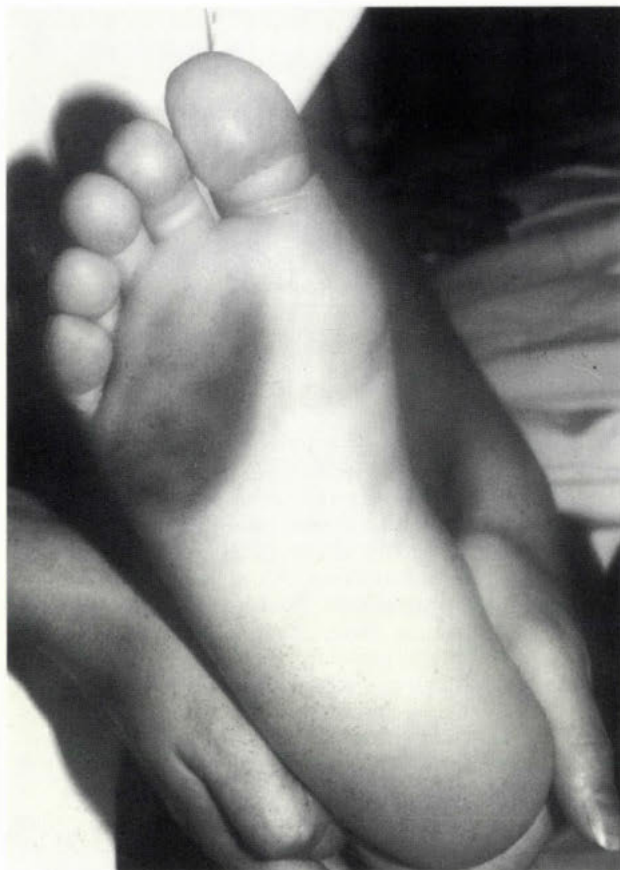
nagy mennyiségű alkoholt fogyasztott, majd kb. 24 órán át eszméletlenül feküdt otthonában. Érkezésekor kisméretű szemhéj- és arcoedemát, mindkét talpon gyermektenyérszerű livid elszíneződésű necroticus területet (1. ábra), az alsó végtagok jelentős oedemáját, a musculus gastrocnemiusok nyomásérzékenységét, valamint jelentős oliguriát észleltünk. Neurológiai vizsgálattal bal oldali distalis túlsúlyú paraparesist, alsó végtagi areflexiát, néma talpakat, valamint bal oldalon L₅, jobb oldalon a S₁ segment alatti területen hypaesthesia és nyújtási fájdalmat állapítottunk meg. A lumbalis liquor negatív volt.

A laboratóriumi vizsgálatok metabolikus acidózist, a szérum enzimértékek jelentős emelkedettségét (GOT: 161; GPT: 307; LDH: 3561; CK: 16 160 U/l), valamint a veseműködés károsodását (CN: 38 mmol/l, vizelet fajsúly: 1006 fehérje: kp. op., cukor: neg., ubg: norm. acetone: neg., üledékben 20–30 vörösvérsejt) jelezték. A vizelet myoglobinnal meghatározására aktuálisan nem volt módunk. A se. kezdeti osmolalitása 333 mosmol volt. Az osmoláris rés (Δ osm) kiszélesedését észleltük (Δ osm: 36 mosmol).

Az osmoláris részt úgy számítjuk ki, hogy a mért se. osmolalitásból kivonjuk a számított osmolalitást. Számított osmolalitás = $2(Na + mmol/l) + glukóz\ mmol/l + CN\ mmol/l$. A szervezetben keringő EG a mérhető se. osmolalitás növekedését eredményezi, amely a számított osmolalitásban nem jelenik meg, ezáltal osmoláris rés keletkezik. Irodalmi adatokat figyelembe véve az 50 mg/dl EG koncentráció a hemodialízis végzésének egyértelmű indikációját képezi. Az anionrés és az osmoláris rés együttes emelkedése az EG intoxikáció lehetőségének további megerősítését biztosítja (7, 9, 10).

* Jelenlegi munkahelye: Vas megyei Tüdőgyógyintézet Rehabilitációs Osztály, Hegyfalva

Rövidítések: EG = etilén-glikol; Se. = szérum



1. ábra: Etilén-glikol mérgezett lábszároedemás beteg mindkét talpán észlelhető gyermektenyérynnyi livid elszíneződésű necroticus terület

A klinikai kép neuro- és nephrotoxikus, rhabdomyolysist okozó toxikus ágens kóroki szerepére utalt. Több szervrendszer markáns károsodása és a negatív liquor eredmények heveny fertőzéses eredetű neurológiai kórkép ellen szóltak. A tüneteket közvetlenül megelőző rendszeres és az aktuálisan nagy mennyiségű alkoholfogyasztásra való tekintettel, elsőként az EG mérgezés lehetőségét vetettük fel. Az EG tartalmú fagyásgátló nátrium-fluoresceint tartalmaz, ezért gyorslevegővel a tárgylemezre cseppentett vizeletet lumineszcenciás mikroszkóppal vizsgáltuk. UV fényben fluoreszcenciát észleltünk. Az osmoláris rés kiszélesedését is figyelembe véve ezek a vizsgálatok nagy valószínűséggel támogatták az EG intoxikáció lehetőségét, amelyet a három nappal később kémiai analitikai módszerrel elvégzett toxikológiai vizsgálat egyértelműen igazolt.

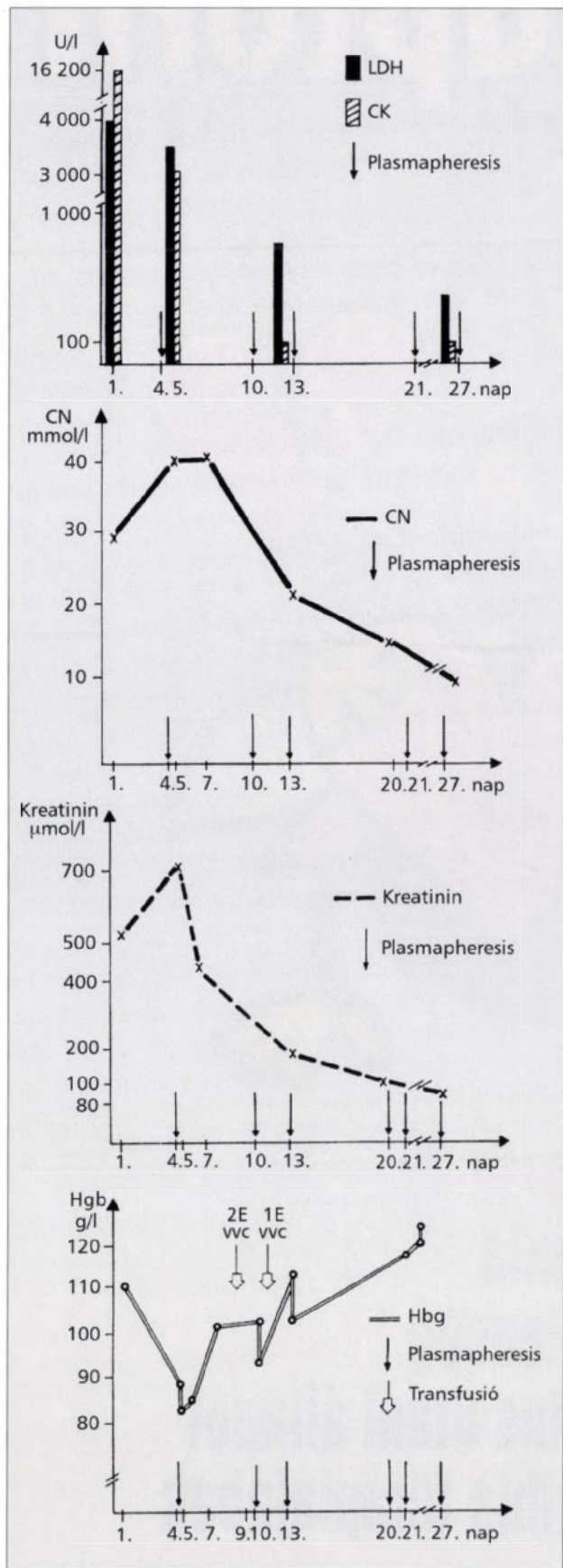
Az EG mérgezésnél hagyományosan bevált hemodialízis helyett plazmaferézist végeztünk, kiegészítve iv. 5%-os etanol, Furosemid, Mannitol és szteroid terápiával, valamint sav-bázis korrekcióval. Az iv. etanol terápiát öt napig folytattuk. Betegünket öt alkalommal plazmaferézissel kezeltük. Az eltávolított plazma mennyisége alkalmanként 40 ml/testtömeg kg volt. Ápolásának első hetében – EG intoxikáció okozta anaemia miatt – két alkalommal vvt. massa adása vált szükségessé. Transzamináz értékei 2 hét alatt, a vese működését jelző paraméterei, LDH és CK értékei 4 hét alatt normalizálódtak (2. ábra). Kórházi bentfekvésének negyedik hetében elvégzett EMG vizsgálat mindkét oldali peroneus neurogen laesióját igazolta, bal oldali dominanciával. Igen kínzó alsó végtagi fájdalmak miatt Rivotril, Teperin és Neurotop medicatióban részesült. Ápolásának kezdetétől gyógytornász által irányított mobilizációs gyakorlatokban vett részt. A parapareticusan érkező beteg ápolásának 92. napján peroneus sínnel járóképes állapotban hagyta el kórházunkat. Tekintettel visszamaradt bal oldali quadriceps és peroneus gyengeségére, betegünk további rehabilitációja az ORFI Reumatológiai Osztályán folytatódott.

1. táblázat: Glykólmérgezés gyanújelei

Klinikai:	alkoholos, ill. ittas küllem cephalalgia vertigo acrocyanosis oliguria v. anuria Kussmaul légzés zavart tudatállapot görcsrohamok coma mindkét oldali lábszároedema
Laboratóriumi:	vesefunkciós paraméterek beszűkülése rhabdomyolysist jelző serum CK aktivitás fokozódása myoglobinuria anaemia emelkedett szérumszám osmolalitas metabolikus acidosis, kiszélesedett anionrésszel fluorescein próba pozitivitása

Megbeszélés

A nem traumás, akut veseelégtelenséggel kísért rhabdomyolysis esetét elsőként 1974-ben Crossmann írta le (6). Publikációját követően mintegy egy évtizeddel retrospektív módon igazolódott, hogy az összes akut veseelégtelenség 5–10%-át traumás, valamint nem traumás rhabdomyolysis okozza. Esetünkben az EG mérgezés során észlelt oliguria kialakulásának létrejöttében feltételezhető az EG indukálta nem traumás rhabdomyolysis részjelenségeként



2. ábra: Etilén-glikol mérgezésben szenvedő, plazmaferézissel kezelt betegünk laboratóriumi paramétereinek (LDH, CK, CN, kreatinin, Hgb) változása az idő függvényében

fellépő renális tubularis elzáródást okozó myoglobinuria, és az EG metabolizmus során keletkező oxálsav kóroki szerepe. Valószínű, hogy az oxálsav Ca-oxalát kristályok formájában történő kiválása a tubularis és pelvis epitelisejtek steril gyulladását eredményezi.

EG és metabolikus termékei a plazma osmolaritását fokozzák. Lineáris összefüggés észlelhető a se. EG szintje és osmolaritása között (1). Ha a serum osmolaritás meghatározása – lehetőleg fagyáspontmérő készülékkel – rögtön elvégezhető, mint esetünkben is, ez értékes információt szolgáltat (7).

Az anionrés és az osmolaris rés együttes emelkedése az EG intoxikáció lehetőségének további megerősítését biztosítja (7, 9, 10).

Kereskedelmi forgalomban kapható EG-t tartalmazó fagyásgátló jelző anyagként nátrium-fluoresceint tartalmaz, hozzávetőleg 20 μg/ml koncentrációban, amely lehetővé teszi a vizelet lumineszcenciás mikroszkópos vizsgálatát. A vizelet Wood lámpával történő megvilágításának ugyanez az alapja és hasonló diagnosztikus segítséget jelent (11). Míg az előbbi módszerek az EG indirekt kimutatását szolgálják, addig a kémia-analitikai és gázkromatográfiás eljárások a direkt kimutatást teszik lehetővé. Gázkromatográfiás eljárás nem csak se. és vizelet EG-tartalmának dektektálására, hanem az EG mérgezés egyik toxikus metabolitjának, a glikolsavnak kvantitatív meghatározására is alkalmas (3).

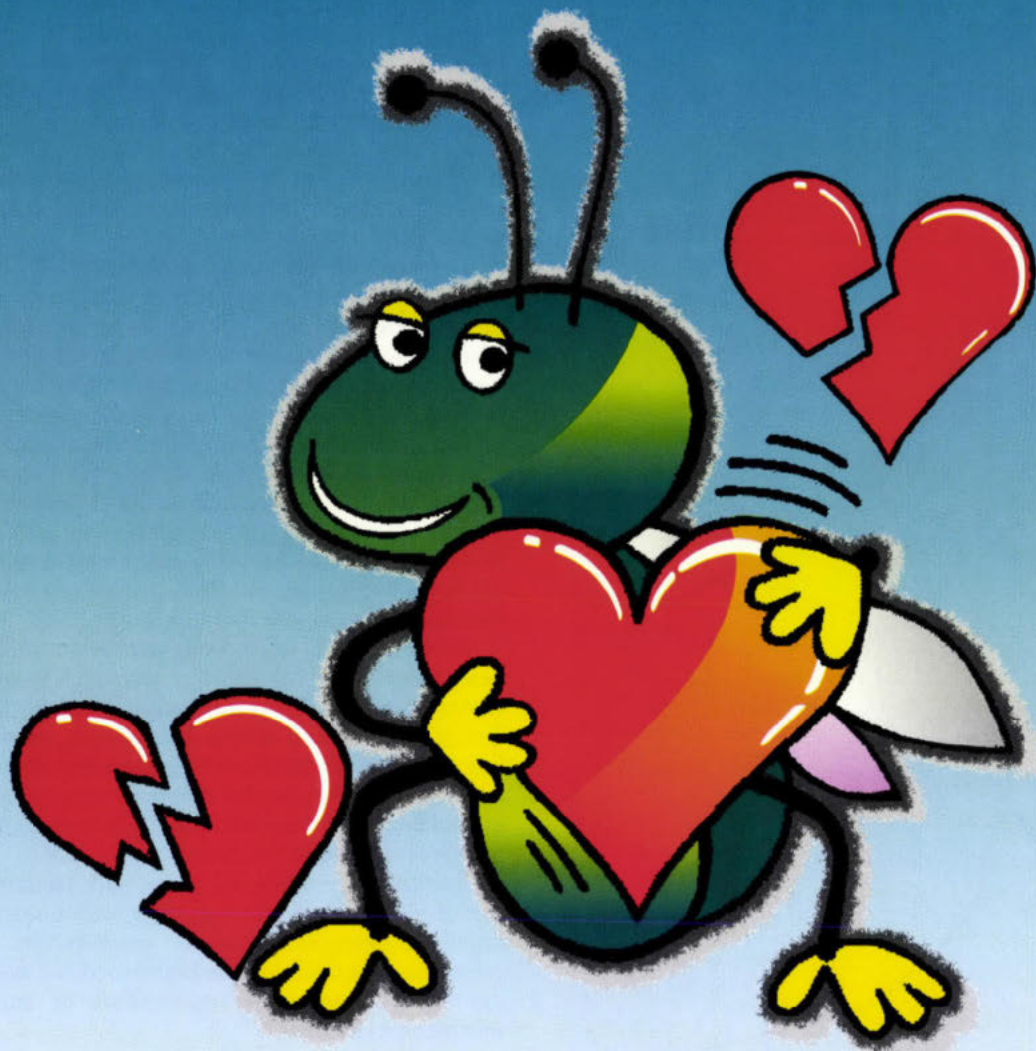
EG intoxikációt követő oliguria esetén, amennyiben a beteg még nem szorul dialízisre, javasoljuk a plazmaferézis elvégzését, míg anuriás állapotban a dialízis és plazmaferézis kombinálását tartjuk indokoltnak, tekintettel arra, hogy a plazmaferézis során mind a glikol és toxikus metabolikus termékei, mind a rhabdomyolysis alkalmával felszabaduló myoglobin eltávolítására lehetőség nyílik, ami a terápiás beavatkozás hatékonyságát fokozza.

Esetünk ismertetésével szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy az alkalmilag, vagy rendszeresen alkoholt fogyasztó betegeken kialakuló veseműködési zavar, paraparesis, izomfájdalom és lábszároedema EG intoxikáció következményeként szerepelhet és ennek gyors felismerése életmentő.

IRODALOM: 1. Browning, R. G., Curry, S. C.: Effect of glycol ethers on plasma osmolality. *Hum. Exp. Toxicol.*, 1992, 11, 488–490. – 2. Fraser, A. D., MacNeil, W.: Colorimetric and gas chromatographic procedures for glycolic acid in serum: the major toxic metabolite of ethylene glycol. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 1993, 31, 397–405. – 3. Kolos E.: Vegyszervizsgálat. Akadémia Kiadó, 1969, 475–476. old. – 4. Kuroda, M., Katsuki, H., Vehara, T. és mtsai: Successful treatment of fulminant complications associated with extensive rhabdomyolysis by plasma exchange. *Artif. Org.*, 1981, 5, 372. – 5. Robinson, M., Pond, C. L., Laurie, R. D. és mtsai: Subacute and subchronic toxicity of ethylene glycol administered in drinking water to Sprague – Dawley rats. *Drug. Chem. Toxicol.*, 1990, 13, 43–70. – 6. Sándor T.: Akutan duzzadt lábak rhabdomyolysis miatt. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 1341–1342. – 7. Schroeder, S. A., Krupp, M. A., Tiernei, L. M. mtsai: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia. Melánia Kiadó, 1990, 634, 1182. old. 8. Spillane, L., Roberts, J. R., Meer, A. E.: Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning. *Ann. Emerg. Med.*, 1991, 20, 208–210. – 9. Tiernei L. M., McPhee S. J., Papadakis M. A. mtsai: Korszerű orvosi diagnosztika és terápia. Melánia Kiadó, 1993, 1248. old. – 10. Varga P.: A korszerű folyadékterápia és mesterséges táplálás. Medicina Kiadó, 1992, 102. old. – 11. Winter, M. L., Ellis, M. D., Snodgrass, W. R.: Urine fluorescence a Wood's lamp to detect the antifreeze additive sodium fluorescein: qualitative adjunctive test in suspected ethylene glycol ingestions. *Ann. Emerg. Med.*, 1990, 19, 663–667.

(Bernscherer György dr., Hegyfalú, Kossuth L. u. 2. 9631)

HUMA-Captoril



Alkalmazható:

**hypertonia
szívelégtelenség
myocardialis infarctus utáni állapot
diabeteses nephropathia terápiájában**



További információval rendelkezésre áll
a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya. 1107 Budapest Szállás u. 5 Tel.: 262-7772, Fax:262-3416

Részletek az alkalmazási előíratban.

Allergológia

Az asztma, az allergiás rhinoconjunctivitis és az atopiás ekcéma változó előfordulása a világban. ISAAC Steering Committee, Beasley, R. (Wellington Asthma Research Group, Dept. of Medicine, Wellington School of Medicine, PO. Box 7343, Wellington. Új-Zéland): *Lancet*, 1998, 351, 1225.

56 ország 155 centrumában 463 801 gyermek egyoldalas kérdőíven számolt be a fenti betegségek tüneteiről, ezenkívül 300 ezer gyermek asztmával kapcsolatos, videón feltett kérdésekre is válaszolt. A módszerről az Eur. Respir. J. 1995, 8, 483–491. oldalán olvashatunk többet. A 13–14 éves korosztályt minden részt vevő országban (házánk nem vett részt) kérdezték, e beszámoló erről a korosztályról szól, egy évre visszamenően megérdeklődve a panaszaikat. A videón bemutatták a tünetet – például a nyugalmi zihálást – és ennek gyakoriságát kérdezték – ez jobb módszer, mint az írott kérdések.

Az asztmatünetek 1,6–36,8% közötti előfordulást mutattak az írott, de csak feleannyit a videokérdezésekben – feltehetően, mert a video a súlyos állapotot mutatta be. A kétféle módszer között magas (0,76-os) korreláció volt. A leggyakoribb az asztma az Egyesült Királyságban, Ausztráliában, Új-Zélandban és az Ír Köztársaságban, majd Észak-, Közép- és Dél-Amerikában, míg a legritkább a kelet-európai országokban, Kínában, Indiában, Üzbegisztánban, Etiópiában volt.

Az allergiás szem- és orrtünetek nagy gyakorisága szélesebben szóródott világszerte: Nigéria, Paraguay az élen van, de a legkevesebb tünetre panaszkodók megegyeznek a legritkábban asztmára panaszkodó országokkal.

Az atopiás bőrtünetek terén Nigériát Anglia és a skandináv országok követik, a leggyakoribbak e téren sem egyeznek a leggyakoribban előforduló asztmásokéval, míg a legritkábban atopiás ekcémások körülbelül ugyanazok az országok, ahol az asztma és a rhinoconjunctivitis is ritka.

Hasonló felmérés asztmás felnőttekre főként az európai országokban történt (EGRHS: Eur. Respir. J., 1996,

9, 687–695.), míg a rákbetegségre az 1950–1960-as években s ezek kapcsán sok új kóroki tényezőre sikerült rábukkanni.

A jelen vizsgálatban az asztmagyakoriság az allergiás rhinoconjunctivitissel 0,75, az ekcémával 0,74, az ekcéma a szénanáthával 0,71-es r-t adott.

A legerősebben szennyezett levegőjű kelet-európai országok és Kína kis gyakorisággal, az igen tiszta levegőjű Új-Zéland és Kanada sok beteggel szerepel a világtérképen.

Apor Péter dr.

Táplálék-allergia. Bindslev-Jensen, C. (Department of dermatology, Aarhus Marseilborg Hospital, Aarhus, Denmark): *BMJ*, 1998, 316, 1299.

A *BMJ* az „Allergiák ABC”-je sorozatába illesztette be ezt a táplálék-allergiával, illetve a táplálékkal szembeni kedvezőtlen reakciókkal foglalkozó áttekintést. A közvéleményben sokkal gyakrabban jelenik meg a tápláléknak tulajdonított allergia, mint ahogyan az – brit és holland felnőtteknél végzett tudományos vizsgálatok szerint – valóban bizonyítható. Egy kettős vak, placebós vizsgálat során a megfigyelték 20,4%-os jelzésével szemben az allergia csak 1,4%-ban volt megerősíthető. Gyermekeknél viszont az IgE közvetítette táplálék-allergia 5–7%-os prevalenciával jelentkezett.

A táplálék által kiváltott kedvezőtlen reakciók lehetnek valódi táplálék-allergiák, vagy nem allergiás táplálék-intoleranciák. Ezzel ellentétben a táplálék-avérzió gyakran nem specifikus és kettős vak, placebós táplálék-provokációval nem megerősíthető tünetekhez vezet. A valódi táplálék-allergia olyan rendellenesség, amelynél kis mennyiségű táplálék elfogyasztása, immunológiai közvetítéssel, abnormális klinikai tünetekkel járó választ vált ki. A táplálék allergiás reakciót számos mechanizmus útján válthat ki, amelyek közül a legalaposabban az I. típusú, IgE közvetítette reakciókat tanulmányozták annál is inkább, mivel ezek egyes embereknél az életet veszélyeztethetik.

Egyre világosabbá válik azonban, hogy a késleltetett reakcióval járó, klasszikus IV. típus is fontos. Pl. a gyermekek ecemája exacerbálódhat tej fogyasztása miatt, vagy a felnőttek egy kis csoportjának súlyos kontakt dermatitise reagálhat az étrendi nikkelle.

A táplálék-intolerancia farmakológiai, anyagcsere, vagy toxikus okoknak tulajdonítható. Farmakológiai okok provokálhatnak anaphylactoid reakciókat, kipirulást, hypotensiót, urticariát. Ez történhet nagy histamintartalmú élelmiszereknél (pl. scombroid típusú mérgezés, romlott makréla, tonhal stb. fogyasztásánál). A sajtban, vörösborsban lévő tyramin migrént válthat ki. A kínai konyhában sokszor használt nátrium-glutamát kipirulást, fejfájást és hasi tüneteket okozhat (ezért nevezik „kínai vendéglő szindrómá”-nak). Kisgyermekeknél a laktázhiány a nem allergiás táplálék-intolerancia jellemző példája, amely a tej fogyasztása után hasi tünetekben, időlt diarrhoeában manifesztálódik.

Gyakran túlértékelik az ártalmatlan, nem immun alapon kialakuló száj körüli gyulladást, amelyet pl. a citrusgyümölcsökből származó benzooesav okoz, főként azoknál, akiknek atopiás dermatitisük van. Egyes élelmiszer-adalékok (pl. benzoátok, szalicilátok, szulfitek) és színezékek is kiválthatnak urticariát, ritkán gastrointestinális tüneteket, fellobbanthatják az aszmát, vagy a rhinitist.

A klasszikus, IgE közvetítette táplálék-allergiára utal, ha a specifikus élelmiszer(ek) azonosítható(k), a tünetek időben szorosan kapcsolódnak az adott élelmiszer fogyasztásához, a tünetek típusosak és egynél több szervet érintenek (pl. orális viszketés, vagy duzzanat, hányinger, hányás, hasi fájdalom, hasmenés, asthma, rhinitis, urticaria, angioödéma, anaphylaxia), a beteg személyes, vagy családi anamnézisében más atopiás rendellenességek vannak. A leggyakoribb, táplálék-allergiát okozó élelmiszerek: tehéntej, tyúktojás, tökehal, garnélarák, földimogyoró, szójabab, búza és egyéb adalékanyagok. Sok keresztreakciót kiváltó élelmiszer is van: kancatej, kecsketej, juhtej, más madarak tojása, makréla, hering, lepényhal stb., más rákfélék, zöldbab, zöldborsó, más gabonamagvak (rozs). A pollenre allergiás betegeknek gyakran van keresztreakciójuk mogoróval, őszibarackkal, mandulával, zöld almával, ki-

wivel, paradicsommal, burgonyával (nyírfa-pollen), búzával, rozsszal, kukoricával (fűpollen). Élelmiszerek között is gyakori az allergia, pl. 20 éves munka után a pékek 20%-a szenzitivizálódik: a pékek asztmájában az IgE a mediátor. Előfordul kontakt urticaria és dermatitis (eccema) is. Prevalenciájuk nem ismert.

A diagnózisnál alapvető a pontos anamnézis, a kapcsolat tisztázása a tünetek és az egyes élelmiszerek fogyasztása között, a tünetek pontos regisztrálása. Ezután kerülhet sor az allergiás bőrpróbákra (ha van megfelelő antigén sorozat), az IgE mérésre, a basophil histamin felszabadulásra. Lényeges az eddig tisztázott gyanú alapján egy testre szabott étrend bevezetése, amely nem tartalmazza a feltehetően felelős összetevőt. Ha a tünetek elmaradnak, vagy jelentősen mérséklődnek, ez további lépést jelent az aetiológia pontosításában. Ezt megerősíti az olyan provokációs étrend, amely az addig kihagyott étrendi komponenseket is tartalmazza és a tünetek újbóli megjelenéséhez vezet. A vizsgálat kiegészíthető kettős vak, placebós étrendi rezsimmel is.

A kezelés lényegében a kiváltó faktort nem tartalmazó étrendből áll, amelyhez dietetikus közreműködése feltétlenül szükséges. Sok beteg „kinővi” a táplálékkal szembeni kóros reakcióját, így pl. a tehéntejre allergiás csecsemők 3 éves korukig 90%-ban, vagy a tojásra allergiások fele, de nem változik a földimogyoróval és a tökehallal szembeni allergia. Allergia elleni gyógyszerekkel kapott eredmények ellentmondóak és általában nem segítenek. Antihistaminok hatékonyak az orális allergia szindrómánál, de elfedhetik a súlyosabb tünetek kezdetét, ezért nem szabad használni. A tehéntej-allergia megelőzésében lényeges a szoptatás, illetve hypoallergen tápszerek alkalmazása.

A táplálék-allergia lehetséges szerepét más betegségeknel, vagy magartatási zavaroknál nehéz megállapítani, kizárni azonban könnyebb az anamnézis és a diagnosztikus tesztek segítségével. Helytelen azonban figyelmen kívül hagyni ezt a lehetőséget. Ugyanígy helytelen táplálék-allergiának tekinteni valamely klinikai tünetet az immunológiai rendellenesség jele nélkül.

Bíró György dr.

Diabetológia

2. típusú diabetes. Mehnert, H., Standl, E. (Inst. für Diabetesforschung am Krankenhaus München-Schwabing, Kölner Platz 1, D-80804 München, Németország): Internist, 1998, 39, 381.

A két kiváló német diabetológus hosszabb tanulmányban foglalta össze a 2. típusú diabetesről vallott újabb ismereteinket. Kétségtelenül a betegségnek ez a formája korábban jóval problémamentesebbnek tűnt, mint az 1. típusú diabetes, az utolsó évtized kutatásai azonban rávilágítottak arra, hogy a diabetesnek ez a formája legalább olyan jelentős, ha nem fontosabb, mint az 1. típusú diabetes, miután a betegeknek jó 80%-a ebbe a csoportba tartozik. Az újabb állásfoglalás szerint a korábbi beosztásoktól eltérően a diabetest napjainkban 1. és 2. típusúakra osztják fel.

A 2. típusú diabetes kialakulásában számos tényezőnek van szerepe, ezek egy része a táplálkozással, az életkorral, életmóddal, más része pedig alkohol okozta szervi károsodásokkal, gyógyszerek kiváltotta iatrogen formákkal, magával a terhességgel (az ún. praediabeteses fázisú gestációs diabetes után az asszonyok később kb. 50%-ban válnak cukorbetegékké) hozható összefüggésbe. Az utóbbi évek kutatásai irányították rá a figyelmet a 2. típusú diabetes előfázisának tekintendő *metabolikus szindrómára* (insulin resistencia, hyperinsulinaemia, törzsre-hasra lokalizált elhízás, dyslipoproteinaemia, hypertonia, véralvadási zavarok, korai arteriosclerosis és a glucose tolerancia korai zavara). A hyperinsulinaemia különböző fázisainak megfelelően sorolhatók be a nem insulinotrop gyógyszerek (acarbose, metformin, troglitazon), valamint az insulinotrop szerek (közülük legújabban a repaglinid). Arra is vannak bizonyítékok, hogy a 2. típusú diabetesben az öröklődés szerepe erősebb, mint az 1. típusban. Ismeretes a *MODY* (Maturity Onset Diabetes in Young People) típusú megjelenés, ez a 2. típusú diabeteseseknek kb. 0,5–5%-át teszi ki, ennek molekuláris okait már túlnyomórészt kiderítették.

Ami a kétfajta diabetes *diagnosztikus elkülönítését* illeti, a legfrissebb ajánlások a vércukorszint viselke-

dését helyezik előtérbe, így diabetesről beszélnek akkor, ha az éhomi vércukorszint több mint 7 mmol/l, a cukoranyagcsere zavaráról 6,1–7 mmol/l között, a 6,1 alatti éhomi értékek normálisnak tekinthetők. Cukorterhelés során (75 g glucose-zal végezve) diabetesnek tekinthető a 11,1 mmol/l feletti 2 órás érték. Karakterisztikusabbá váltak a 2. típus közötti különbségek is, ezek közül a 2. típusban az erős öröklődési tendencia, a szigetsejtellenes és insulinautoantitestek hiánya emelhető ki első sorban. Jelentős előrelépésnek számít a 2. típusú diabetesesek *önkontrolljának* elsajátíttatása, bár ezen betegek között még mindig a vizeletcukorürítés ellenőrzése látszik elégségesnek. Ami az *étrendet* illeti, ennek hangsúlyozása továbbra is igen fontos, annál is inkább, mivel a 2. típusú diabetesesek 80–90%-a elhízott. A napi energiaforrás 50–55%-os szénhidrát bevitelből, 30–35%-os zsír és 15% fehérje bejuttatásából álljon ideálisan, de a szerzők találoán jegyzik meg, hogy a zömmel elhízott diabetesesek számára talán fontosabb a személy-, mint a konyhamérleg használata. Mindenestre 20 elhízott beteg erőyes testsúlycsökkenésével tudják bizonyítani, hogy a *redukált testsúlyú betegek többsége 1 év múlva még diétával egyensúlyban tartható*.

Rátérve a fentebb már említett *nem insulinotrop és insulinotrop gyógyszerekre*, a szerzők részletesen tárgyalják ezeket. Az *acarbose*-zal kapcsolatban hangsúlyozzák az 1-es szabályt (első héten 1×50 mg, ennek bevétele első étkezés során). Kiemelik, hogy ennek a fokozatosságnak a betartásával a tápcsatornai mellékhatások is jelentősen redukálhatók, tulajdonképpen ellenjavallat nincs. A biguanidok közül részletesen a *metforminnal* foglalkoznak, amelyet anti-hyperglycaemiás szernek tartanak, fő hatása a hepatikus glucose szabaddá tételének megakadályozása. Szédése során elhízott betegek testsúlycsökkenése jelentős. Adásában ugyancsak fontos a lépcsőzetes adás (850 mg-mal kezdve reggelente, de nem éhgyomorra). Ha az ellenjavallatokat (beszűkült veseműködés, anoxiás állapotok, súlyos májmegbetegedés, pancreatitis, alkoholizmus) betartják, a lactacidosis elkerülhető. A *troglitazin-készítmények* az endogén insulin hatását erősítik, frissen kerültek a forgalom-

ba, hepatotoxikus tulajdonságukra azonban oda kell figyelni.

Az *insulinotrop* szerek között jelenleg is a legnagyobb számban a *sulfonylurea-készítményeket* használjuk, ezek közül a szerzők részletesebben foglalkoznak a harmadik generációjú *glimepiriddel* (napi egyszeri mg-os mennyiségű adagolás és bevétel, erős vércukorcsökkentés, kifejezett extrapancreaticus hatás, az eddigi sulfonylurea-készítményeknél gyorsabb effektus, ritka hypoglycaemia – még testi megerőltetés során sem –, allergotoxikus mellékhatás hiánya, nem hat kedvezőtlenül az érrendszerre).

A *repaglinid* olyan új *prandiális glucose regulator szer*, amely insulin- elválasztást stimuláló hatását glucose-függően feje ki, receptor kötődése eltér a sulfonylurea-készítményektől. Adása a táplálkozástól függő („one meal – one dose, no meal – no dose”).

Az *insulinnak*, köztük az insulin analógoknak is, egyre nagyobb szerepük van a 2. típusú diabetesesek kezelésében, sőt az ún. kombinációs terápiában is. Ez utóbbira vonatkozóan fontos szabály, hogy az egyidejű tablettás kezelés mellett az insulint csak kis adagban szabad adni és folyamatos vércukor-önkontrollal. Érdekes módon alakul ilyen esetekben az insulin napi adagja: monoterápia esetén akár 60 E-re is szükség van, míg tablettával adva általában 14 E-nél nincs többre szükség. A kombinációban az eddigi ismeretek alapján leginkább a *glimepiridnek* lesz szerepe.

Számos új ismerettel rendelkezünk ma már az *érrendszeri* (micro- és macroangiopathia) szövődeményekről, s azt is tudjuk, hogy elsősorban a microangiopathiás szövődemények rejtve már jóval hamarabb megvannak, mint az ismertté vált diabeteses. A gyógykezelést illetően hangsúlyozandó az *optimális anyagcserevezetés*, gyógyszeresen az *ACE-gátlók és a nitrendipin-készítmények*. Arra is ügyelni kell, hogy a diabeteses vérnyomását alacsonyabb szinten kell tartani, mint a nem diabetesesét (felső határ 130/85 Hgmm). A 2. típusú diabetesesek cardiomyopathiaja ugyancsak jelentős késői károsodásnak számít (55%-ban fenyegeti a diabeteses felnőttet). A szerzők az acetilszalicilsav rendszeres preventív szedését ajánlják. A diabeteses *neuropathia* kezelésében a jó szénhidrát-anyagcsere biztosítása mellett a szerzők a *tio-*

ecetsav adását szorgalmazzzák, a zsírban oldékony B-vitaminokat nem említik. A macroangiopathiás szövődemények reprezentánsa a *diabeteses láb*, ennek részletes ápolási utasításait sorolják fel ugyancsak preventív jelleggel.

Végezetül hangsúlyozottan emelik ki a szerzők mindazokat az ellenőrző vizsgálatokat, amelyeket a 2. típusú diabeteses beteg észlelésekor, továbbá évente (a késői szövődemények felismerésére, illetőleg megelőzésére) szükséges az ellenőrző orvosnak elvégeznie, mindezeket pedig az 1989-es St. Vincent-i deklaráció szellemében.

Iványi János dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Cyclospora cayetanensis. – Növekvő klinikai jelentőségű humán patogén bélprotozoon. Lindhorst, E., Long, E. G. (Universitätsklinik für Chirurgie der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main, und Division of Bacterial and Mycotic Disease. Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 504.

A coccidiumok csoportjába tartozó *Cyclospora cayetanensis* először Pápua Új-Guineában ismerték fel 1977-ben. A faecal-oral úton terjedő protozoon halmozottan fordul elő Délkelet-Ázsiában, Nepálban, valamint Közép- és Dél-Amerikában. A fertőzések zöme a tavaszi és a nyári hónapokban dominál, gyermekek körében 5–18% közötti gyakorisággal. A fertőzésnek az e területekről, a protozoonnal szennyezett importált gyümölcsök fogyasztói, az endemiás országokba utazók, továbbá az immun-suppresszáltak és a HIV/AIDS-es személyek vannak elsősorban kitéve. Amerikai és kanadai szerzők importált származéka okozta tömeges *cyclospora* fertőzésről számoltak be. Európa több országában – Nagy-Britannia, Spanyolország, Hollandia stb. – végeztek hazatért turisták körében epidemiológiai vizsgálatot. A felmérés során 0,5–2,8%-os fertőzöttséget diagnosztizáltak, Haitiban a HIV pozitívak 11%-ában igazoltak *cyclosporiast*. Emberről emberre történő terjedése nem bizonyított.

A fertőzést követően a protozoon a vastagbélben telepszik meg, majd

négy asexualis fejlődési stádiumot követően oocystaként ürül a székletben. A *cyclosporiasis* általában egyhetes inkubációs időt követően alakul ki, hőemelkedés, diarrhoea tünetivel, esetenként hányingerrel, étvágytalansággal, izomfájdalommal társulva. A betegség időtartama többnyire 5–6 hét, hosszabb lefutási időt – 4 hónapot – HIV/AIDS-esekben figyeltek meg. Számolni kell remisszióval is. A betegség gyógykezelésére a Center for Disease Control terápiás javaslata 160 mg trimethoprim és 800 mg sulfamethoxazol – gyermekeknek 5–25 mg/kg – naponta 2-szer 7 napon át, AIDS-esek gyógykezelésében hosszabb időtartamban emelt dózis javasolt.

A parazitológiai diagnózis natív készítmény mikroszkópos vizsgálattal állítható fel duodenumnedvből vagy székletmintából. Dúsítási eljárások, saválló festési módszerek – Ziehl-Neelsen-, Kinyoun-festés – 75%-kal növelik a 8–10 µm méretű oocysták kimutathatóságát. Többes szőri székletminta vizsgálata kedvezően befolyásolja a diagnosztikai hatásfokot. Differenciáldiagnosztikai szempontból a szintén a coccidiumokhoz tartozó *Cryptosporidium sp.* és *Iso spor a sp.* bír jelentőséggel. A három protozoon elkülönítésében elsősorban az oocysták mérete – a *cryptosporidium* oocystája 4–6 µm, az *isopora*é 20–23 µm, a *cyclospora*é 8–10 µm – nyújt segítséget. Lényeges különbség még, hogy UV-fényben csak a *cyclospora* oocystafala mutat kék autofluoreszcenciát. A betegség igazolásában szerodiagnosztikai módszerek jelenleg nem ismeretesek. – A fertőzés megelőzése trópusi, szubtrópusi területen – palackozott víz, hámozott gyümölcs fogyasztása stb. – megegyezik az egyéb enterális kórokozókra vonatkozókkal. Endemiás területre utazóknak gyógyszereszedése profilaktikumként nem javasolt.

Jankó Mária dr.

A Towne törzsből készült *cyto-megalovirus* vaccina biztonsága és immunogenitása. Adler, S. P. és mtsai (Department of Pediatrics, Medical College of Virginia, P. O. Box 980 163, Richmond, VA 32998-0163): *Pediatr. Inf. Dis. J.*, 1998, 17, 200.

Az *i. u.* CMV fertőzés, anyai seronegativitás esetén, mint elsődleges fertőzés, magas arányban (16%) okoz magzati idegrendszeri károsodást, leginkább hallászavart, ill. csökkent szellemi teljesítőképességet (I. Q. < 70). A szeropozitív reinfekciója (másodlagos fertőzés) és annak magzati következményei ritkák.

A korábbi Towne-vakcinavírussal végzett immunizálás vesetranszplantációban csökkentette a CMV fertőzés veszélyét, a donor CMV pozitivitása esetén is. A terhesek CMV elleni védelmében azonban, gyenge immunogenitása miatt, nem vált be. Jelen kísérleti oltásban használt oltóanyag (C 107) erőteljesebb ellenanyagtermelést indukál.

Az oltottak csoportjai egészséges, felnőtt férfiakból, egészséges, felnőtt nőkből, illetve egészséges fiúkból állottak, valamennyi vizsgálatba vont személy seronegatív volt. Az oltások száma a csoportokon belül váltakozott.

Az oltottak a vaccinálást jól tolerálták, legfeljebb enyhe helyi tünetek alakultak ki, 1–2 napos, kismérvű infiltráció és bőrpír. Általános reakció, láz nem volt.

Cellularis immunválasz és ellenanyagtermelés egyaránt létrejött. Utóbbi dózisdependensnek bizonyult, titereiben a természetes fertőzésben kialakuló értékeknek felelt meg.

Az oltóanyag alkalmasnak bizonyult további vizsgálatokra, mind a seronegatív nők immunizálása, mind pedig a fogékony gyermekek oltása érdekében. A gyermekek vaccinálása az átvitel veszélyét csökkenti.

Budai József dr.

Haematologia

Központi idegrendszeri elváltozások gyakorisága és súlyossága haemophagocytás lymphohistiocytosisban. Haddad, E. és mtsai (Unité d'Immuno-Hématologie et Unité INSERM 429, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris; and Service de Neurologie Pédiatrique et Laboratoire Virus, Neurone et Immunité, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre, Franciaország); Blood, 1997, 89, 794.

A haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH) magas lázzal, máj- és lépnyagbódással, pancytopeniával, alacsony se. fibrinogennel, haemodilútióval, emelkedett májenzimakkal és hypertrigliceridaemiával járó halálos lefolyású betegség, ami a legtöbb esetben autosomalisan recesszív öröklődik, oka ismeretlen. A visceralis szervekben, a nyirokcsomókban, a csontvelőben és a központi idegrendszerben (CNS) nem malignus lymphocytás infiltráció figyelhető meg macrophagokkal együtt. Idegrendszeri elváltozásokat HLH-ban ugyan többen is észleltek, jöhetnek ezek gyakorisága, hatásuk a betegség lefolyására nem ismert pontosan. A vizsgálatok 34 betegen történtek, egyetlen központban.

A 19 lány és 15 fiú 1981–1993 közötti időszakban feküdt a Necker Gyermekkorházban, akik közül 25-ben a családi anamnesis pozitív volt, testvérekben és elsőfokú rokonokban fordult elő. A diagnózis két legfontosabb kritériuma: HLH mindenféle infekciótól függetlenül, valamint komplett remissziót követő relapszus, akár spontán, akár kezelés után. A klinikai, a radiológiai tüneteket, valamint a liquor cerebrospinalis (CSF) a különböző terápiás beavatkozások alkalmával részletesen elemezték. A klinikai tünetek részben meningitisben, részben különböző neurológiai tünetekben nyilvánultak meg, melyeket részletesen ismertettek. 19-en részesültek kemoterápiában és 15 betegnél végeztek csontvelő-átültetést (BMT). Fenntartó kezelés 3 hetenként iv. gamma-globulinnal és trimethoprim-sulfamethoxazollal történt. A kemoterápiás séma etoposidot, intrathecalis methotrexatot, majd 1991-től Cyclosporin-A-t tartalmazott, nyúlthymocytá-ellenes globulinnal (ATG) kiegészítve. Azok a betegek, akik haploidentikus BMT-ben részesültek, monoklonális anti-leukocytá funkció-1-adhaesiós (anti-LFA1) és CD2-ellenes ellenanyagokat kaptak, a graft versus host disease megállítására, aminek T-sejt-depléción az alapja.

Központi idegrendszeri elváltozás a diagnózis időpontjában 25 gyermekben észleltek. További négy betegnél, ahol nem volt korai CNS eltérés és akik nem haltak meg a HLH korai szövődményeiben, akiket nem transzplantáltak, jellegzetes CNS el-

változás keletkezett; végeredményben minden túlélő, nem transzplantált esetben központi idegrendszeri eltéréseket tudtak kimutatni, melyeket radiológiai vizsgálatokkal (CT és MRI) diagnosztizáltak. Ezek igen vegyesek voltak, jórészt kórában, görcsrohamokban, agytörzsi tünetekben nyilvánultak meg, de emellett hemiplegia, ataxia, meningismus, tetraparesis is előfordult. A radiológiai módszerekkel kimutatott elváltozások az alábbiak: subduralis rés dilatáció, nekrotikus területek a fehérállományban egyéb elváltozásokkal, atrophia, mészlerakódás. Mindezek a CT-képeken jól felismerhetők. Kilenc beteget közvetlenül a CNS kezdeti szisztémás tüneteinek a megjelenésekor transzplantáltak, akik közül meningitis csak az egyikben következett be. A diagnózis felállítása és a BMT között átlagosan 4 hónap telt el. Két beteget BMT-toxicitás következtében veszítettek el, a többi 7 életben van, idegrendszeri tüneteik nincsenek, átlagosan 55 hónap elteltével a CSF normális. Ez a 7 beteg alátámasztja, hogy az egyetlen sikeres beavatkozás a BMT, ami képes a további progressziót kivédeni, hangsúlyozva, hogy minél előbb a remissziós fázisban kell végezni.

Az eddigi irodalomban közölt eseteket elemezve úgy tűnik, hogy a betegek háromnegyed részében a CNS elváltozásaival kell számolni és a kemoterápiás regimenektől függetlenül a tünetek hetek v. hónapok múlva alakulhatnak ki. Az agyi elváltozások a klinikai tünetekkel párhuzamosak. Az agyállomány monocytákkal és aktivált lymphocytákkal infiltrált, különösen a pókhálóhártyán és az agyi erek környékén. Az infiltráló fehérvérsejtek feltehetően cytokineket és egyéb neurotoxikus faktorokat termelnek, pl. tumornekrózis-faktor- α -t, melyek a myelinelváltozásért felelősek, akár tünetmentes betegeknél is. Az infiltráló fvs-ek emellett a nyugvó agyi macrophagokat (mikroglia sejtek) és astrocytákat aktiválhatnak, melyek neurotoxikus glutamát és szabad gyökök kiválasztására képesek.

A BMT pozitív hatását megerősíti az a megfigyelés, mely szerint igaz, hogy csak 7 gyermeknél, de tartós javulás következik be az agyi status stabilizációjával; ezek hosszú idejű túlélőknek számítanak. Igaz, hogy

náluk meningitis volt az egyetlen tünet és a BMT előtt egyéb idegrendszeri elváltozás nem fejlődött ki, éppen ezért most még nem lehet arra biztos választ adni, hogy a BMT potenciálisan képes-e az idegrendszeri tünetek keletkezését meggátolni. Az viszont biztos, amennyiben agyi atrophia és/vagy nekrosis jelen van, akkor a BMT legjobb esetben az ezzel járó állapotot stabilizálja.

Bán András dr.

Az emberi természetes ölősejtek citokin-indukált apoptosisa új mechanizmust fed fel a veleszületett immunitás szabályozásában. Ross, M. E. és Caligiuri, M. A. (Division of Med., Departments of Hematologic Oncology and Bone Marrow Transplantation, Molecular Medicine, and Molecular Immunology, Rosswell Park Cancer Inst., buffalo, NY, USA): Blood, 1997, 89, 910.

A természetes ölősejtek (NK v. killer-lymphocyták) olyan nagyszemcsés lymphocyták, melyeknek T-sejt-receptorai és immunglobulin-génjeik vannak emellett sejtfelszínükön kifejezett citokin-receptor expresszióra is képesek. Mindez azzal jár együtt, hogy fontos szerepük van az infekciók kezdeti szakában γ -interferon (IFN- γ) termelésére és ez kulcsfontosságú az obligát intracelluláris kórokozók keltette monocyták eltakarításában. Az IFN- γ optimális termeléséhez interleukin-12-re (IL-12) feltétlenül szükség van a nyugvó NK-sejtekben és amint előző vizsgálatokból kiderült, a T-sejtes IL-2 a monocyta eredetű IL-12-vel együtt erős stimulusa az IFN- γ termelésnek. Mindezt az is alátámasztja, hogy az NK-sejtek kifejezett IL-2 receptor expresszióra képesek (IL-2R), ezenkívül valószínűleg IL-12 receptoroké is (IL-12R). A két citokint lipopolysaccharid (LPS)-aktivált monocyták termelik és egymással kombinálva nagymennyiségű IFN- γ termelésre képesek. A mechanizmus viszont nem ismert, mellyel az NK-sejtek ezt a reakciót korlátozni képesek. Igen alapos vizsgálatokban ezt derítették fel. Az első vizsgáló-sorozatból az derült ki, hogy az a citokin, mely a humán NK-sejtekben IFN- γ termelést vált ki, következőképpen ugyanezekben a sejtekben

apoptosist (programozott sejthalál) képes kiváltani. Az a folyamat ami ezt elindítja együtt jár az NK-sejtek α -tumornekrosis faktor (TNF- α) termelésével. A TNF- α közömbösítése, vagy kapcsolódásának a felfüggesztése a p80 TNF- α receptorhoz képes volt az apoptosist részlegesen felfüggeszteni. Transzformáló β -növekedési faktor, ami az NK-sejtek IFN- γ és TNF- α termelését gátolja, ezzel párhuzamosan csökkentette a sejtekben a citokin-keltett apoptosist.

Az NK-sejteket vvs-ekből izolálták és néhány napig monocyta-eredetű IL-15 és IL-12-vel együtt in vitro tenyésztették; az IFN- γ a 4. napon volt a legmagasabb és később sem emelkedett, ami IFN- γ -receptorelles monoklonális antitestet tételezett fel. Hasonló reakciót észleltek, az IL-12 és az IL-15 + IL-2 kombinálásával, míg az IL-2 önmagában hatástalan volt. Az apoptosissal együtt az IFN- γ termelés párhuzamosan csökkent, ami annak volt a következménye, hogy az IL-15 + IL-12 kombináció az IL-15-mediált élettartammal interferál. Hasonló volt az eredmény, ha IL-15 helyett IL-2-t alkalmaztak.

Mi a helyzet az NK-sejtes leukaemiában? Kísérletes CD3⁺CD56⁺ sejtvonalú leukaemiában az IL-2 + IL-12 és az IL-15 + IL-12 ugyancsak képes in vitro apoptosist kiváltani, ami fokozódott, ha doxorubicinnal kombinálták. Végeredményen human NK-sejtek stimulálása az IL-2 receptor útján ezzel együtt az IL-12 receptor révén jelentős fokú IFN- γ termelést indít el, ami az NK-sejtek apoptosishoz, majd ezzel együtt IFN- γ termelés csökkenéséhez vezet.

Állatkísérletek szerint az NK-sejtek nagymennyiségű IFN- γ -t termelnek, ami ismételt LPS adása után a sejt pusztulását váltja ki. A vizsgálatokban a közlemény szerzői először igazolták, hogy monocytaeredetű IL-12 és IL-15 egyaránt IFN- γ és TNF- α termelésre képes. Ez a folyamat bekövetkezhet IL-2 aktiválás után és kis affinitású Fc- γ IIIR alkalmazásával vagy éppen a specifikus leukaemiás sejtvonal sejtmédiált lízise útján. A vizsgálatok szerint a monokinek képesek antigénspecifikus humoralis immunitás hiányában egyedül a természetes immunitás szabályozásával erre a reakcióra. Az is nyilvánvaló, hogy a nyugvó vagy IL-2-aktivált NK-sejtek proliferációja IL-12 + IL-2 je-

lenlétében csökken, míg IL-2 erre önmagában nem képes. Antigén-indukált T-sejtes apoptosira képes a Fas és legújabban a TNF- α R nemcsak in vitro, hanem in vivo is. Az NK-sejtek termelését a transzformáló növekedési β -faktor (TGF- β) is képes felfüggeszteni IL-12 és IL-15 aktivált NK-el. Az IL-2 + IL-12 és az IL-15 + IL-12 együttesen nemcsak proinflammatorikus citokinek, mint a TNF- α és IFN- β indukciójára képesek, hanem hasonló hatása van a makrophag inflammatorikus-1 fehérjének is (MIF-1 α = macrophage inflammatory protein-1 α), mely egyedül is képes az NK-sejtek legnagyobb részében apoptosist elindítani. Emellett azt is számba kell venni, hogy IL-15-öt különböző szövetek is képesek termelni, ami felveti az exogén IL-12 terápiát.

Végeredményben együttes, hatásos útra van szükség kemo- és sugárterápiával kombinálva, ami új irányt szabna meg pl. az NK-sejtes leukaemia kezelésében. Mindehhez azonban meg kell találni az optimális dózist, ami nemcsak effektív, hanem nincs mellékhatása.

Bán András dr.

Szív- és érsebészet

Szívbillentyű tumor felrakódása (Lambl-exkreszenz). Berent, R., Hartl, P., Rossoll, M., Punzengruber, C. (Szent Kereszt Irgalmas Nővérek Kórház, Wels, Ausztria): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 423.

Lambl 1856-ban írta le az aortabillentyű papilláris fibroelastomáját. A szerző „papilläre exkreszenzen” néven említi észlelését a Wien. Klin. Wschr. 6. 244–247. oldalain. A közlemény a nagyon ritka primer szív-daganatok miatt ismerteti egy 44 éves nő kórtörténetét, amely végül is a címben jelölt pathológiai elváltozásnak bizonyult. (A közlemény néhány egyéb tanulsága miatt érdemes a referálásra.) Kimerültség, fáradtság miatt fordult a beteg orvoshoz. Otitis media, húgyúti fertőzés, benignus emlődaganat eltávolítás és ortopéd műtét szerepeltek a távoli anamnézisében. Laboratóriumi és fizikális vizsgálati leletei normálisak. EKG-ján enyhén balra hajló főtengely észlel-

hető. Doppler-echocardiogramja normális, a transoesophagealis echocardiogram az aorta noncoronariás billentyűjén $2 \times 1,5$ cm nagyságú, az aorta ascendensbe prolábáló terimét ír le. A beteget megoperálták. A tömött képletet a billentyűről annak sérülése nélkül el lehetett távolítani. A postoperatív echovizsgálat jó billentyűfunkciót mutatott. A szövettani vizsgálat endotelializált, rostos, fibroblastos és hystiocytát tartalmazó tumort írt le, amelyben nem volt simaizom elem, thrombus vagy baktérium. A kép Lambl-excrecence diagnózisnak felel meg. Az összefoglaló tanulmány 3 fotót (echo, makroszkopos és mikroszkopos tumorkép) és 19 irodalmi citátumot tartalmaz. A megbeszélésből kiemelhető adatok:

- a primer szívűrtumrok gyakorisága 0,0017–0,19%-ra tehető,
- a szívűrtumrok 10%-a ered szívbillentyűről,
- a leírt tumorfélések: myxoma, lipoma, papillaris fibroelastoma, rhabdomyoma, haemangioma, teratoma, mesothelioma, lymphoma. A malignus elváltozások között a különféle sarcomák vezetnek,
- a tünetek atypusosak, nem jellemzőek,
- a műtéti indikációt megalapozza az embolisatio veszélye és a billentyű roncsolódás lehetősége progressio esetén,
- biztos diagnózis csak szövettani vizsgálattal lehetséges.

[Ref.: A leírt és kiemelt tanulságokon kívül figyelemre méltó, hogy nehezen kezelhető általános tünetek esetén is, keresni kell az okot. Tanulságos továbbá a transoesophagealis echocardiographia kiemelt diagnosztikus értéke. Országos felszereltségünk, hozzáférhetőségünk egyelőre kívánnivalókat hagy maga után.]

Nemes Attila dr.

Stent-graft implantációval kezelt coronaria pseudoaneurysma. von Birgelen, C., Haude, M., Liu, F. és mtsai (Abt. für Karidologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinik, Hufelandstr. 55. 45122 Essen, NSZK): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 418.

Új eljárás, szokatlan alkalmazása indokolja egy érdekes casuistika ismertetését. 54 éves férfinél fokozatosan

romló anginás panaszok miatt került sor a felvételre. Hypercholesterinaemián (247 mg/dl) kívül a coronarographia lelete érdekes. A ramus interventricularis anterior coronarián (RIVA németül, mi angol kifejezéssel LAD-ot mondunk) 60%-os a szűkület és körülírt aneurysmaticus tágulatot lehetett látni. Intravascularis ultrahang (!) segítségével (IVVS) igazolták, hogy a tágulat plaque rupturából eredő álaneurysmának minősül. Interventionalis radiológiai módszerrel oldották meg az elváltozást. 19 mm hosszú Poly-Tetra-Flour-Ethylen stent-graftot (JOMED/SITomed) implantáltak az incriminált szakaszba 3,5 mm-es ballon katéter (Maxxum, SciMed) segítségével. A fémkarmok a graft végén az interpositumot rögzítették.

Az eredményt intravascularis ultrahanggal és kontroll coronarographiával ellenőrizték. A beteg panaszmentessé vált és 5 ápolási nap után elhagyta a klinikát. A közlemény színvonalát 3 jó minőségű ábra emeli. 26 irodalmi idézet segít a kérdés megértésében.

[Ref.: A nagyon jelentős új eljárás az interventionalis cardiologia térnyerését bizonyítja. Jelzett gyártmány (stent-graft) különböző méretekben készül. Egy fonal kihúzásával a katéterben összesodort műér onnan kiszabadulva eredeti alakját visszanyeri. A graft végén lévő stent (fém karmocskák) pedig az ér falba súlylyeszthetőek. Referencia jelleggel art. iliacán és femoro-poplitealis szakaszon Magyarországon a SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinikán, valamint Miskolcon az Érsebészeti Osztályon már kipróbáltuk ezt a nagyon drága protézist. A közlemény különlegessége, hogy az eljárást coronarián (kis méret) alkalmazták. A plaque ruptura, mint az álaneurysma kialakulásának oka, új pathológiai megközelítés, különösképpen coronaria arterián.]

Nemes Attila dr.

A vesearteria aneurysmák rekonstruktív műtétei – morfológiai és klinikai eredmények. Reiher, L. Sandmann, W. (A Heinrich Heine Egyetem Érsebészeti és Vesetransplantációs Klinikája, Düsseldorf, NSZK): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 307.

A szerzők retrospektív analízist közölnek az intézetükben 1978. januárja és 1996. december között operált vesearteria aneurysmában szenvedő beteganyagukról. A 20 év alatt 61 beteg műtétére került sor, amelynek során 71 vese arteriáját rekonstruálták. Ez az irodalomban ismert egyik legnagyobb beteganyag. Az arteria renalis aneurysmáját 39 esetben nőknél és 22 esetben férfiaknál észlelték. Az elváltozás 56%-ában jobb, 28%-ában bal oldali volt, míg 16%-ában kétoldali aneurysmát találtak. A betegcsoport átlagos életkora 47,4 év volt. A vesearteria főtrónusán találtak a tágulatok 58%-át, a segmentális hilaris arteriákon 39%-ban észlelték azokat. Polaris renalis arteria 3%-ban volt érintett. Két esetben a vesearteria aneurysmája atypusos aorta coarctatioval társult.

A szerzők 6 esetben észlelték az elváltozás rupturáját, ami messze meghaladja mások észleléseit. Két eset terhességi, illetve gyermekágyi komplikációként okozott ismeretlen etiológiájú vérzést. A vérzések vagy a retroperitoneum vagy a vesemedence felé törtek. Elektíve operált betegek vezető tünete a hypertonia volt, ami 81%-ban volt megfigyelhető. Az aneurysmák felismerésére a hypertonia diagnosztikája során került sor.

Etiológiai tekintetében 62%-ban feltételezték a szerzők fibromuscularis dysplasiát, 23%-ban arterioscleroticus folyamatot. Egy esetükben Marfan-szindróma részjelenségeként, egy másikban arteriitis következményeként alakult ki az elváltozás. Kilenc betegüknél spontán vesearteria, egynél iatrogen dissectio alakult ki. Nyolc betegüknél kompenzált veseelégtelenséget figyeltek meg, egy betegük volt preoperatív dialysis programban. A diagnosztika alapját az angiográfia adta. Az angiogramokon 25 esetben azonos, 17 esetben ellenoldali vesearteria szűkület is ábrázolódott.

A műtéti megoldások során 4 esetben – ex situ megoldást választottak, amelyet perfusiós hypothermiában végeztek és a vesét a fossa iliolumbalisba ültették vissza. In situ megoldásaikban a vesearteria rekonstrukció jól ismert beavatkozásait végezték, túlnyomóan autolog vena interpositummal (34 eset), vég a véghez anastomosissal (15 eset), aneurysmorrhaphiával (15 eset). Mindössze 5 esetben alkalmaztak érprothesist.

Műtéteik során, illetve a korai postoperatív szakban nem vesztettek el beteget, de hat esetben az operált vesearteria elzáródott. A postoperatív összmorbiditas 13% volt. Két esetben haematoma, egy esetben az arteria thrombosisa miatt került sor reintervencióra. Két esetben mélyvénás thrombosisot figyeltek meg, egyik tüdőembóliával szövődött, amelyet thrombolysissal kezeltek. Kontroll angiográfiát 53 betegükönél végeztek.

A késői eredményeket 53 beteg utánvizsgálata alapján határozták meg, a követés időtartama 3 és 13 hónap szélső értékekkel átlagosan 58,4 hónap volt. Öt betegnél angiográfiát, a többinél duplex ultrahang vizsgálatot végeztek. A betegek 80%-ában majd öt év után arteria elzáródás vagy szűkület alakult ki. A műtét előtt hypertoniás betegek 26%-ában normális vérnyomást találtak, 40%-ban jelentősen javult értékeket mértek, akik csökkent medikációt igényeltek. Azoknál, akiket egyidejű vesearteria szűkület miatt is operáltak, a gyógyulás 52,6%-os volt. Akik tisztán vesearteria aneurysma miatt kerültek műtetre, azoknak csupán 20%-uk vált normotenzívvé.

A megbeszélésben megállapítják, hogy a vese arteria aneurysma több veszélyt hordoz. Egyrészt fennáll a ritka, bár gyakran fatális vérzést okozó ruptura veszélye. Az aneurysmazsák thrombosisa, embolisatio a veseálmány pusztulását okozhatja. A nagyon gyakori kísérő hypertonia a ruptura veszélyét fokozza, ami különösen a terhesség alatt és fertilis korban okoz ritka egyéni tragédiát. A műtét célja részben a kísérő hypertonia kezelése, illetve a ruptura megelőzése. Irodalmi áttekintésük alapján a vese megtartása mintegy 85%-ban sikeres. A vese arteria aneurysma nagysága a ruptura veszélyét fokozza, de kis aneurysma is megrepedhet. Az aneurysma körkörös calcificatioja a ruptura veszélyét mérsékelheti. Fusiformis aneurysmák kevésbé, saccularisak inkább hajlamosak megrepedésre. Az aneurysma és stenosis együttes fennállása gyakori kompressziót is létrehozhat.

A fenti következmények és veszélyek alapján a vesearteria aneurysmái műtéti javallatot képeznek. A sebész beavatkozás során az autolog megoldások részesítendőek előnyben.

Dzsinich Csaba dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Oxigén deszaturáció a terhesség folyamán: társulások és részvételek. Thorp, J. A., Neimark, M. (Department of Obstetrics and Gynecology, Saint Luke's Hospital of Kansas City, Kansas, MO 64111, USA): *Contemp. Rev. Obstet. Gynecol.*, 1998, 10, 19.

A szerzők az anyai oxigén deszaturáció előfordulását, predisponáló tényezőit, kezelését és kimenetelét tárgyalják. Koraterhességben a magas progeszteronszint a légzőközpontot az agytörzsben a ventiláció fokozására ingerli, ami enyhe respirációs alkalózishoz vezet. A szív 30–50%-kal több vért lök ki, aminek jelentős része már a terhesség 20. hete előtt bekövetkezik. A terminusban a megnagyobbodott méh, a felfelé nyomott rekesz miatt a funkcionális reziduális kapacitás 15–20%-kal csökken. Az oxigén szaturáció a normális terhesség folyamán relatíve stabil. Deszaturációs epizódok gyakrabban következnek be a dohányzóknál. A kövesség, magnézium-szulfát kezelés szintén hajlamosít az oxigén telítettségi értékek csökkentésére. Ezért intenek a pulzus oximetria rutinszerű alkalmazására terhességben. Deszaturációs epizódok társulnak intravénás fájdalomcsillapítók adásával, hüvelyi vizsgálatnál, epidurális anesztéziánál és a szülés kitolási szakában. Oxigén deszaturáció (alacsony SpO_2 értékek) gyakrabban fordulnak elő terhesség folyamán, mint terhességen kívül. Ezen kívül gyakrabban fordul elő koraszülés, ikerterhesség és prae-eclampsia esetén. A terhes deszaturációja átmeneti, az anya oxigén kezelésére reagál, a magzati szív működés frekvenciájában heveny változást nem eredményez, kedvezőtlen perinatalis kimenetelt nem okoz. Születéskor a közvetlen újszülött kimenetelben nincs különbség a deszaturációs és nem deszaturációs anyák között. Ezek alapján az alacsony SpO_2 értéknek a klinikai jelentősége rendszerint korlátozott és az esetek döntő többségében nem társul az anya vagy a magzat dekompenzációjával. A szerzők óvják a szüléseket a deszaturáció túlbecsülésétől, mivel a túlnyomó többségnek nincs klinikai jelentősége.

Jakobovits Antal dr.

Az oxigén szaturáció és a köldökvér pH közti viszony: alkalmazása a szülés közbeni oxigéntelítettség ellenőrzésére. Dildy, G. A. és mtsai (Perinatal Center, Utah Valley Regional Medical Center, 1034 N. 500 W., Provo, UT 84604, USA): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1996, 175, 682.

A szerzők 1986–1992 között 20702 szülést észleltek 19633 anyától 1101 esetben mind a köldök arteriás, mind a vénás vérgáz értékeit és az oxigéntelítettséget vizsgálták. A szülés módja az 1101 esetből tükrözi a szülészeti beteganyaguk veszélyeztetett mivoltát: spontán hüvelyi szülés 54,3%, elsődleges császármetszés 29,0%, hüvelyi fogóműtét 8,5%, ismételt császármetszés 7,4%, hüvelyi medencevégű szülés 0,9%. Szignifikáns acidaemiának tekintették a köldök arteriás vérének $<7,13$ -as pH-ját és szignifikáns bázis deficitnek a köldök arteriás $\leq 8,3$ mEq/l értéket. Amikor a köldök arteriás vér szaturációja $\geq 30\%$, a köldök arteriás vér pH $\geq 7,13$ az esetek 99,0%-ában és csupán az esetek 1%-ában $<7,13$. Amikor az arteriás vér oxigén szaturációja $\leq 30\%$, a köldök arteriás vér pH $\geq 7,0$ az esetek 99,7%-ában és $<7,0$ pH gyakorisága 0,3%.

A pulzus oximetria az oxigén telítettséget méri és a klinikai gyakorlat forradalmasítójának tekintik, ilyen területen, mint az anaesthesiologia. 160 normális terminusbeli szülésnél, amely normális újszülöttet eredményezett, az átlagos oxigén szaturáció $53\% \pm 10\%$ volt a kitolási szakban, az alsó küszöb 33% volt. Az anyai oxigén pótlásával növelni lehet a magzat oxigéntelítettségét, különösen akkor, amikor a magzat hypoxiás. Az anyának relatíve rövid ideig adott oxigén gyorsan megváltoztatja a köldök arteriás vér oxigén nyomását és telítettségét, de a pH és bázis deficit reagálása lassúbb.

Az Amerikai Szülész-Nőgyógyász Kollégium javasolta, hogy a kóros magzati acidaemiával társult kedvezőtlen újszülött következmények pH küszöbértéke legyen 7,00. Az elektronikus magzati veszélyeztetése esetén, de szegényes a fajlagossága. Az ellenőrzésnek egy olyan kiegészítő módja, mint a pulzus oximéter, magas fokú specificitásával fokozza a pontosságot, szignifikánsan nem csökkentve a szenzitivitást. Állatkísérletek és em-

beri tapasztalatok alapján nyert megállapítást a telítettség 30%-os küszöbértéke. Várható, hogy a magzati szív-működési frekvencia ellenőrzésének pulzus oximetriás kiegészítése a magzati distress miatt végzett császármetszések gyakoriságát csökkenteni fogja.

Jakobovits Antal dr.

A magzat fejlődésének és a felnőttkori egészségnek anyai szabályozása. Godfrey, K. M. (MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Southampton S016 6YD, Anglia): *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 1998, 78, 14.

A magzati növekedés és fejlődés folyamán a test különböző szöveteinek a gyors sejtosztódás kritikus periódusai eltérnek. A konceptus táplálási és hormonális miliójének változása ebben az időszakban a magzati genom kifejeződését egy sor élettani folyamatban megváltoztatja. Ezt a folyamatot magzati „programozásnak” hívják.

A kis és aránytalan újszülöttek, akik lepényének növekedése is megváltozott, koszorúér szívbetegsége, hypertoniára és nem inzulin dependens diabetesre hajlamosak felnőtt korukban. A társulás, úgy gondolják, a magzati programozás eredménye, egy stimulus, vagy inzultus a korai lét érzékeny szakában, ami maradandó hatású a test szerkezetére, élettanára és anyagcseréjére. Születéskor a kis testméret, az aránytalan fejnagyság, a testhossz és súly utalnak a pótlejekre, az aktuális lefolyásra, amelyek a magzatot programozták. Újabb vizsgálatok kimutatták, hogy a magzat jelentősen érzékenyebb a tápanyag ellátásra az anya-magzat részről, mint eddig hittük. A felnőttkori cardiovascularis betegségek lehet, hogy a magzat adaptációjának a következményei, amiket a tápanyaghiány váltott ki. Különböző kritikus periódusok vannak a szervek és szervrendszerek érésében. A kedvezőtlen méhen belüli környezet a különböző fejlődési stádiumokban ettől függően rövid és hosszú távon fejthet ki hatást. A gonád fejlődésre kritikus a terhesség korai időszaka, ezzel szemben a veséé később, a 26. és 34. hét között van.

A szimmetrikusan kicsi, rövid vagy vékony újszülöttek a kedvezőtlen mé-

hen belüli hatásnak a terhesség különböző szakaszában voltak kitéve. A követéses vizsgálatok azt mutatják, hogy felnőtt korukban különböző rendelkezésre predisponáltak. Az arányosan kis újszülöttek felnőtt korukban a magasabb vérnyomás kockázatának vannak kitéve, de koszorúér szívbetegségük nem lesz. Az alultápláltság csökkenti a növekedést, ez kihatással lehet a későbbiekben a táplálék iránti szükséglet csökkentésére és a terhesség későbbi szakában kevésbé valószínű az alultápláltság. A születéskor aránytalanul rövidek felnőtt korukban tendálnak a máj által ellenőrzött rendszerek, így a koleszterin anyagcsere, a véraladási tényezők szintézisének abnormalitására és fokozott hajlamuk van a koszorúér szívbetegsége. A méhben az ún. agykímélő reflex következik be a tápanyagokat eltérítve: az agy anyagcseréjét megőrzi a törzs, végtagok, hasi zsigerek, köztük a máj rovására. A vékony újszülöttek, alacsony ponderális indexszel (születési súly/ hossz³) az inzulin rezisztens szindróma és koszorúér szívbetegség fokozott kockázatának vannak kitéve felnőtt korukban. Soványaságukat tükrözi a csökkent bőr alatti zsír és vázizomzat, ami a világra-jövetel előtti hetek alultápláltságának a következménye.

A magzati növekedési retardáció predomináns fenotípusa a különböző népeiségekben eltérő módon variálódik. A WHO adatgyűjtése lactatiós amenorrhoeát illetően azt mutatta, hogy a kínai újszülöttek arányosan kicsik voltak a csontváz arányok szimmetrikus csökkenésével és nagy ponderális indexszel, míg Indiában a sovány újszülöttek domináltak. A magzati növekedési retardáció következményei hosszú távon hozzájárulhatnak a koszorúér szívbetegség földrajzilag különböző gyakoriságához.

Jakobovits Antal dr.

A születési súly különbségének jelentősége diszkordáns kettős ikrekben: standardizálás szintje. Yalcin, H. R. és mtsai (Zorlu, C. G.: 3. cadde 98/6 Bahcelievler 06490 Ankara, Törökország): *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 1998, 77, 28.

A szerzők kórházában két év alatt 384 kettős iker született. Ezek közül 13 terhesnek az egyik és 14-nek mindkét

magzata elhalt. A megmaradt 357 ikerterhességből 10%-osnál kisebb súlydiszkordanciát 137 (38,4%) és 30%-osnál nagyobb súlykülönbséget 36 (10,1%) ikerpárnál találtak. Fenygető koraszülés az esetek 51,3%-ában és bekövetkezett koraszülés 45,3%-ban fordult elő. A fenygető koraszületeket az esetek 1/4-ében sikerült ágyynyugalommal és/vagy tocolysis-sal 7 napon túl késleltetni. A tocolysis az esetek 82,3%-ában volt szükséges. Terhesség indukálta hypertensio a terhesek 27,1%-ában fordult elő. A császármetszés gyakoriság 52,8%. Alacsony Apgar-értéket (<7) a >30%-os diszkordancia esetek 16,7%-ában és a <10%-osokban 9,5%-ban találtak. A >30%-os diszkordánsok közül 30 (41,7%) és a <10%-osok közül pedig 24 (8,8%) szorult intenzív gondozásra. A >30%-os diszkordáns újszülöttek mortalitása 33%-os, míg a <10%-osoké 1,5%. A szerzők megítélése szerint a születési súly diszkordancia fokának jelentősége a különböző gestációs korokban eltérhet és befolyásolja az aktuális születési súly.

Szerzők javasolják a 20%-os és ezt meghaladó diszkordancia szint tekintetbe vételét az ikrek kedvezőtlen kimenetelének elkülönítésére. Felhívják azonban a figyelmet a terhességi hetek szerinti kategorizálásra, mivel a magzatok és újszülöttek veszélyeztetettsége a terhesség különböző periódusaiban eltérhet.

Jakobovits Antal dr.

A kalcium-, magnézium- és cinkpótlás hatása ikermagzatok növekedésére és születési súlyára. Luke, B. és Wanty, S. (University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor MI, USA): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, S81.

A szerzők 24 ikerterhest láttak el naponta 3 g kalcium-karbonáttal, 1,2 g magnézium-oxiddal és 45 mg cink-szulfáttal. A kontrollcsoport 214 kettős ikerterhes volt, akik a szokványos praenatalis vitaminokat kapták. A két csoport terhesei nem különböztek az életkorban, rasszhoz tartozásban, paritásban, terhesség előtti testsúlyban, dohányzásban, vagy infertilitás kezelésben. A kalcium-magnézium-cink csoportnak átlagosan

166 g-mal nagyobb volt a születési súlya és nagyobb a valószínűsége a ≥ 2500 g-os szülési súlynak, mint a praenatalis vitamint kapott csoportnak.

A szerzők leletei szerint az anya terhesség előtti testsúlyát és a terhesség alatti testsúlynyereségét is figyelembe véve a válogatott táplálékok (fajlagosan a kalcium, magnézium és cink tartalmúak) nagyobb mennyiségének pótlásával jobban javul a méhen belüli növekedés és a kettős ikrek születési súlya, mint a tradicionális terhesség alatti vitaminok adásával.

Jakovovits Antal dr.

Rutin gátmetszés a fejlődő országokban. Maduma-Butshe, A. és mtsai (Organisation for Rural Programmes for Women, Khumalo, Bulawayo, Zimbabwe): Br. Med. J., 1998, 316, 1179.

A fejlődő országokban egyre több asszony szül kórházakban. Latin-Amerikában a szülések 70%-a, Afrikában 36%-a és a fejlődő országokban általában a szülések 40%-a intézményekben történik. Némelyik országban gyakorlatilag minden szülő nő metszenek sebészileg. Ha kimarad a császármetszésből, gátmetszésben részesül. Brazíliában például a császármetszés gyakorlatilag meghaladja a 30%-ot, Argentínában pedig az episiotomia gyakorisága meghaladja a hüvelyi szülések 80%-át. A sectiók gyakoriságát vitatják, de a gátmetszések szükségességéről széles körben nem vitáznak. A hüvelyen át szülő minden nő gátmetszése kimutatható haszonnal nem jár sem az anyára, sem a magzatra, de az asszonyoknak szükségtelen fájdalmat és kedvezőtlen pszichés hatást okoz.

Angliában az episiotomia gyakorisága 1980-ban az összes szülő nő feléről 1985-ben 37%-ra esett. 1994–1995-ben pedig 20%-ra csökkent. A Liverpooli Women's Hospitalban 1997 első felében az összes szülés 16%-ában, a normálisoknak pedig csak 5%-ában végeztek gátmetszést.

A Világ Egészségügyi Szervezet világossá tette a rutin episiotomia elenyes álláspontját. Nyugaton az eljárást rendszerint megbeszéli a szülő nővel. Fontos összehasonlítani az episiotomia gyakoriságot az adottságok

és országok között. Ez több információt fog adni a szükségtelen beavatkozásról. Akkor nyilvánvalóvá válik a szülések és szülésznek, valamint a közönség számára, hogy a nőknek mi a legjobb, vagy marad az az irányvonal, amelyik több kárt, mint jót tesz.

Jakovovits Antal dr.

A laparoszkópia szerepe a heterotop terhességek kórisméjében és kezelésében. Louis-Sylvestre, C. és mtsai (Service de Chirurgie Gynécologique, Clinique Universitaire Baudelocque, CHU Cochin Port-Royal, 123 Boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, Franciaország): Hum. Reprod., 1997, 12, 1100.

A szerzők 11 év alatt 587 méhen kívüli terhességet és köztük 13 (2,2%) heterotop terhességet észleltek. Az átlagos terhességi kor a diagnózis idejében 8 (5,5–15) hét volt. Egy heterotop terhesség spontán, 6 peteérés indukció és 6 in vitro fertilisatio után következett be. Az egyik betegnek haemoperitoneuma miatt sürgősen el kellett végezni a laparotómiát, a többinél műtét előtt ultrahang-vizsgálatot végeztek. Tíz beteget laparoszkópia útján és három beteg méhen belüli terhessége a diagnózis idejében nem élt, hárman 2 héten belül elvetéltek, egynek a kettős ikrei méhen belül elhaltak a 26. héten chorioamnionitis következtében. Hat méhen belüli terhesség szövődésmenyes.

A szerzők lényegesnek tartják a hüvelyi szonográfias vizsgálatot heterotop terhességben. Az egész medence átvizsgálása fontos.

Jakovovits Antal dr.

Kürtrepedést előidéző spontán heterotop terhesség. Jibodu, O. A., Darne, F. J. (Department of Obstetrics and Gynaecology, Derby City Hospital, Uttoxeter Road, Derby DE22 3NE, Egyesült Királyság): Hum. Reprod., 1997, 12, 1098.

A szerzők osztályán tehességmegszakításra jelentkezett a 29 éves asszony 9 hetes terhességgel. Előjegyzés után 12 órával sürgősségi felvételre hozták alhasi és kétoldali vállfájdalmak miatt.

A sápadt betegnél ultrahanggal megrepedt baloldali kürtterhességet állapítottak meg. Hasmetszést végezve részleges salpingectomiával és a mintegy 1 liter vér hasbéli eltávolításával oldották meg a méhen kívüli terhességet. Műtét után 7 nappal a szérum β hCG szintje növekedett. Ultrahanggal 12 hetes élő, méhen belüli terhességet állapítottak meg. A beteg a továbbiakban a terhesség kihordását választotta.

Jakovovits Antal dr.

Gyermekegyi emlőgyulladás. Hager, W. D. (Department of Obstetrics and Gynecology, Albert B. Chandler Medical Center, Lexington, KY, USA) Contemp. Obstet. Gynecol., 1998, April, 27.

A gyermekegyi emlőgyulladás két csoportra osztható: az epidémiásra és nem járványosra (sporadikusra). Az epidémiás mastitis heveny adenitis és cellulitis, amely elsősorban a tejtermelő szerkezetet betegíti meg és gyakran ráterjed a nem szomszédos lebenyekre. A járványos emlőgyulladás gyakran staphylococcus aureus fertőzés következménye kórházi gyermekegyas osztályokon.

A nem epidémiás mastitis heveny gyermekegyi cellulitis, amely a mirigyek szomszédos kötőszövetére is ráterjed. A kórfolyamat a tökéletlen emlőürítés következményével, a tej pangással kezdődik, ami duzzanatot és fájdalmat okoz. Ha a pangás perzisztál, súlyos nem fertőzőes gyulladás következhet be vizenyővel, pírrel, fájdalommal és érzékenységgel. Ezek az állapotok néhány napig tarthatnak és ha nem oldódnak, heveny emlőgyulladáshoz vezetnek oedemával, fájdalommal, izomfájdalmakkal, hidegrázással, lázzal és érzékenységgel.

A szoptató anyák 7–11%-ában fejlődik ki gyulladás. A staphylococcus aureus fertőzés elkerülhető, ha az újszülöttek a gyermekegyasokkal egy kórteremben vannak. A baktériumok az újszülött szájából, vagy az anya bőréről jutnak az emlőbe a bimbórepedéseken keresztül. A fertőzés érzékenységet és fájdalmat okoz, ami gátolja a kiürítést és elősegíti a duzzanatot, az viszont nehezíti a szoptatást.

Az akut gyermekágyi emlőgyulladás tünetei: izomfájdalom, láz, hidegrázás, emlőfájdalom, oedema, pír, 37,8 °C feletti hőmérséklet. A pír gyakran V alakú. A pangás miatti emlőgyulladás gyakran kétoldali, de nem társul lázzal vagy gyulladással, a mastitis viszont gyakran egyoldali.

Kezelés: tejkiürítés, felpolcolás, nedves meleg, az anya hidrációja, gyulladáellenes gyógyszerek, mint az acetaminophen. Hatásos antibiotikumok: a penicillin, ampicillin, oxacillin, dicloxacillin, erythromycin, cephalosporinok, mint a cephalexin, cephradín 500 mg szájon át óránként.

A perzisztáló fertőzés leggyakoribb következménye a tályogképződés. A tályog kezelése a parenterális cephazolin, ampicillin, methicillin 1 g adása óránként. Ha 48–72 órán belül nem javul: incisió.

A megelőzés: rendszeres tejkiürítés, megfelelő bimbógondozás.

Jakobovits Antal dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

15%-os oxigén tartalmú levegő belélegzésének hatása a csecsemők légzésére és oxigén szaturációjára. Parkins, K. J., *Poets, C. F., O'Brien, L. M. és mtsai (Academic Department of Paediatrics, North Staffordshire Hospital Centre Staffordshire, Anglia, *Department of Paediatrics, Medical School, Hannover, Germany) BMJ, 1998, 316, 887.

A szerzők egészséges csecsemőknél vizsgálták a légúti hypoxia hatását az arterialis oxigénnyomásra és az izoláltan vagy periodikusan jelentkező apnoék előfordulásának gyakoriságára. Kísérletüknek az volt a célja, hogy olyan körülményeket teremtsenek, amelyek légi utazás, magaslati levegőn való tartózkodás vagy légúti infekciók esetén fordulnak elő.

A kísérletekben 34 csecsemő vett részt, 20 fiú, 14 leány. 21 csecsemőt az újszülött osztályról, 13 pedig olyan családoktól került be a vizsgálatba, ahol korábban hirtelen csecsemőhalál már előfordult. Az átlagéletkor 3,1 hónap volt. A kísérletben szereplő csecsemők időre születtek, anamnézisében légzési elégtelenség, születési hiba nem szerepelt. Később egy cse-

csemőnél diagnosztizáltak béta thalassemia minort, de emiatt nem zárták ki a vizsgálatból. 12 anya dohányzott a terhessége alatt, ebből 6 anya családjában fordult elő hirtelen csecsemőhalál. A vizsgálatot megelőző héten a csecsemőknek nem volt akut légúti fertőzésük, bár 2 csecsemő köhögött. A vizsgálat után 3 héttel egy 2 hónapos csecsemő hirtelen meghalt, családjában korábban 2 testvére exaltált. A hirtelen csecsemőhalál okának ételallergiát jelöltek meg. A kísérletbe a szülőket és gyermekeiket előzetes szóbeli és írásbeli tájékoztatás, beleegyezés után vonták be.

Minden csecsemőt monitorizáltak a következő módon: oxigén saturatio, pulzushullám, légzési impedancia. A méréseket a tengerszint felett 60–120 méterrel végezték. A csecsemők a normál alvási pozíciójukban feküdtek. A méréseket a kísérlet előtt otthon is elvégezték, illetve a kísérlet után a kórházban megismételték az 1. és 2. napon. A kísérlet alatt a gyermekek egy sátorban tartózkodtak, ahová 15%-os oxigén tartalmú nitrogént juttattak be, miközben monitorizálták, hogy a belégzett oxigénfrakció 0,15–0,16 között maradjon. Ott tartózkodásuk idején monitorizálták a be- és kilégzett oxigén és szén-dioxid szintet, valamint a légzésszám, szívfrekvencia és saturatio mérése mellett transcutan pO₂ és pCO₂ meghatározást is végeztek. Amennyiben a saturatio 1 percen túl 80% alá esett, a gyermeket kivették a sátorból és a statisztikai számoláshoz szükséges utolsó mérési adatokat csak egy éjszakai pihenő után ismételték meg. Statisztikai feldolgozás után a következő eredményeket kapták: a kísérlet előtti átlagos monitorizálási idő 7,7 óra volt. Az oxigén saturatio minden esetben 94% felett volt, egy csecsemőnél észleltek saturatioesést (3 alkalommal, 11 sec-nál hosszabb időtartamig). A vizsgálat átlagos ideje 6,3 óra volt. Az oxigénsaturatio a vizsgálat alatt alacsonyabb volt, átlagosan 4,9%-kal csökkent (9,3–0,7%). A légzésszám nem változott szignifikánsan, a percenkénti szívütések száma átlagosan 8-at emelkedett. A vizsgálat ideje alatt az átlagos pCO₂ értékek a normális tartományon belül maradtak. 3,5-szeresére nőtt a periodikus apnoék előfordulásának ideje (szignifikáns). Az izolált apnoék előfordulási gyakorisá-

ga nem változott szignifikánsan és nem tartottak 20 sec-nál hosszabb ideig. Szignifikánsan emelkedett a hypoxia alatti desaturációk száma (62%). A saturatio esések átlaga 72% volt (67–76%), fő oka rövid idejű apnoe, átlag időtartama 5 sec (4,0–7,2 sec). A kísérlet után átlagban 4,5 óráig monitorizálták a csecsemőket. Valamennyi eltérés rendeződött, kivéve a szívfrekvencia, ami szignifikánsan magasabb maradt és a periodikus apnoék ideje (szignifikánsan alacsonyabb maradt). A kísérletet hat csecsemőnél szakították meg korábban (átlag 3,1 óra után, 2 esetben technikai szövődmény miatt). Egy esetben kényszerültek alacsony áramlással oxigén adására, hogy a saturatio 94% felett maradjon. Végül a cikk elemzi az etikai megfontolásokat, valamint korábbi kísérleteket, méréseket citál, miszerint alvás alatt a tibeti csecsemők átlagos oxigénsaturációja 87–88% és a mostanság ide betelepülő kínai csecsemők 76–80%. A szerzők szerint a genetikai adaptáció hiánya tehető felelőssé, hogy a hirtelen csecsemőhalál jóval gyakrabban fordul elő, miután a csecsemők magas tengerszint feletti magasságba kerültek.

Németh Éva dr.

Az anyatejes táplálás oltalmazása a tej pótszerekkel szemben. Costello, A. és Sachdev, H. S. (Institute of Child Health, University College, London WC1N 1FH, Anglia): Br. Med. J., 1998, 316, 1103.

Minden társadalomban a gyermek-egészség javítására az egyik legfontosabb intézkedés az anyatejes táplálás elősegítése. A Világ Egészségügyi Szervezet becslése szerint évente másfél millió elhalást lehetne megelőzni a szoptatás hatásos oltalmazásával a pótszerekkel szemben. Újabb áttekintés szerint egy alacsony jövedelmű országban az újszülöttkor utáni 90/1000 gyermek halálozásban a mesterséges táplálás produkálja a túlságos halálozás jelentős részét, ami 11290 (13%) és 112900 (59%) per millió születés között ingadozik, túlsúlyban a mesterséges táplálás van, 10% versus 100%-kal. Az iparilag fejlett országokban a szoptatás hiánya növeli a gyermekbetegségek rizikóját

és rontja a gyermek fejlődését, de növelheti a felnőttbetegségek kockázatát is.

Jakobovits Antal dr.

Az anyatejpotlás értékesítési nemzetközi kódjának megsértése. Taylor, A. (Interagency Group of Breast-feeding Monitoring, Unicef United Kingdom Committee, London WC2A 3, Anglia): *Br. Med. J.*, 1998, 316, 1117.

A Világ Egészségügyi Szervezet becslése szerint minden évben másfél millió gyermeket lehetne a haláltól megmenteni, ha az anyák szoptatnák a csecsemőjüket. Számos pótszert készítő vállalat megsérti a Világ Egészségügyi Közgyűlése által 1981-ben elfogadott anyatej táplálási kódját, mely bátorít a szoptatásra és óvja az anyákat a pótlószerek használatától. Négy ország egy-egy városában: Dhaka (Bangladesh), Varsó (Lengyelország), Durban (Dél-Afrika) és Bangkok (Thaiföld) végeztek felmérést.

Bangkokban a megkérdezett 370 anya közül 97 (26%) kapott ingyenes tejpótszert, üveget vagy cuclit. Ezzel szemben Dhakában 385 anya közül csak 1. A négy városban az egészségügyiek 8–50%-a kapott ingyen mintákat ajándékként és ezzel megsértették a kódot. A kormányzatnak és más nem kormányzati tényezőknek kell ellenőrizni a kód megsértését.

Jakobovits Antal dr.

Intenzív betegellátás

A koordinált stroke kezelés elvének mintegy részeként heveny agyi ischaemiában szenvedők belgyógyászati intenzív őrzőben való kezelése: első tapasztalatok. Rickenbacher, P. és mtsai (Abt. f. Intensivmed., DIM, Universitätsklinik, Kantonsspital Basel, Petersgraben 4, CH-4031 Basel, Schweiz): *Schweiz. Med. Wschr.*, 1998, 128, 658.

A fejlett ipari országokban az agyi infarctusok okozta halálozás a vezető halálokok közé tartozik a maga 12–20%-ával, érthetőek tehát azok a törekvések, melyek ennek a magas halálozásnak csökkentésére irányul-

nak. A baseli kantoni kórház belgyógyászati intenzív őrzőjéből származó közleményben a szerzőcsoport 1995-ben szerzett tapasztalatairól számol be 88 olyan heveny cerebrális ischaemiában szenvedő beteg megfigyeléséről és kezeléséről, akiket a diagnosis biztosítása után a belgyógyászati őrzőben figyeltek tovább. Ezek a betegek biztosan agyi infarctusban szenvedtek, a stroke vérzéses formáit kizárták a bő féléves vizsgálatból.

A középkorú betegek átlagos életkora $64,6 \pm 14,2$ év volt 28%-uk nő. Kor szerinti megoszlás szerint 68% 60 év feletti, 44% 70 év feletti beteg volt. A betegek 63%-ának típusos tünetei 6 órán belüliek voltak, 33%-uk egyik tünete már 6 órán túli volt, 4%-ot TIA-val vettek fel. Az elhelyezkedés szerint 16%-nak posterior, 21%-nak komplett anterior, 26%-nak részleges anterior, valamint 28%-nak lakunaris típusú infarctusa volt, 9%-nak másfajta eredetű. A betegeket átlagosan $34,4 \pm 19,5$ órán keresztül tartották az őrző osztályon, utána többségüket neurológiai osztályra helyezték át. A belgyógyászati őrzőbe való felvétel után agyi CT-vizsgálatra 86%-ban került sor, ebből 9% megtörtént azonnal az érkezés után. A koponya MRI-vizsgálatát 14%-ban végezték el, ezeken kívül éltek a Doppler-sonographia lehetőségével, szükség esetén cerebrális angiographiával, EEG és echokardiographia elvégzésére is volt mód.

Az őrzőszobai megfigyelésnek az volt a célja, hogy a betegek vitális funkcióit gondosan ellenőrizzék, gyorsan elvégezzék a szükséges diagnosztikai próbákat és korai kezelésbevitellel elkerüljék a szövődményeket. A betegek systolés és diastolés vérnyomása meglehetősen ingadozó volt, inkább a hypotoniás értékek domináltak. Az észlelés során a betegeknek 43%-ában bradycardiát, 17%-ban pitvarfibrillatiót és 13%-ában kamrai extrasystolét találtak. A laboratóriumi értékek közül a legmagasabb vércukorszint $7,6 \pm 3,4$ mmol/l volt, felvétel után 54%-ban észleltek hyperglycaemiát. Az egyéb laboratóriumi vizsgálatok értékei a normál tartományba estek.

A betegeknek közel felében részben antihypertensív (14%), részben antihypotensív (30%) kezelést alkalmaztak, elektrolit-kisiklás 18%-ban

fordult elő, arrhythmia-ellenes szereket 7%-ban adtak. Antithromboticus terápiaként aszpirint adtak 34%-ban, thrombosis megelőzésre a betegek 39%-a heparint kapott, systemás anticoagulatiót 40%-ban folytattak.

A terápia eredményeként az intenzív állomáson mindössze 1 beteget vesztettek el basilaris thrombosis következtében. Cardialis és pulmonalis szövődményt nem észleltek. Az említett kezelés mellett volumenpótlás és vasopressor terápia történt, s mindezek figyelembevételével tudták a betegek 88%-át javultan vagy stabilizálódott neurológiai leletekkel az őrző részlegről elbocsátani.

Iványi János dr.

Hatásos immunmoduláló stratégiák kutatása a sepsis ellen. Kommentár. Vincent, J. L. (Department of Intensive Care, Erasme University Hospital, Free University of Brussels): *Lancet*, 1998, 351, 922.

A sepsis mortalitása akkor is magas, ha azt antibiotikumokkal kezeljük és a gócot sebészileg megszüntetjük. A pathogenesis alaposabb megértése vezetett el az immunmoduláló stratégiákhoz, de az állatkísérletekben elért eredmények a klinikai gyakorlatban nem váltak be.

A Lancet a cytokin profil és a mortalitás kapcsolatát tárgyaló egyik közleménye szerint a terápiában adott antiinflammatorikus cytokin túlsúly növeli a sepsis mortalitását, amely egyezik azzal a nézettel, hogy az immunsuppresszió fokozza az infekciók halálozását. Egy másik tanulmány viszont azt bizonyítja, hogy az anti-TNF-antitest kezelés nem javítja a sepsisben beteg túlélését. A két vizsgálat eredményei ellentmondók.

Az anti-TNF-terápia bukása ismeretében miért várunk eredményt a proinflammatorikus cytokinek elleni kezeléstől? Az ellenük való harc kudarcra van ítélve? A pesszimizmus jogtalan. A két tanulmány alapján a TNF barát is, ellenség is, az infekcióra adott gazda-válasz szükséges része.

Súlyos infekcióban részt vesznek mind pro-, mind antiinflammatorikus cytokinek. Shockos betegben mindkét mediátornak magas a koncentrációja. A TNF igen toxikus lehet,

de egyes infekciókban a védelem lényeges tényezője.

Mi okozza az ellentmondást? Sepsisben a betegség helyett a tüneteket vesszük célba. Az immunstatust alaposabban körül kellene írni és a sepsis biológiai markereinek az ismeretét tökéletesíteni kellene. A sepsis elleni immunológiai stratégiánk akkor lesz sikeres, ha majd megismerjük a beteget és a megfelelő gyógyszert kellő adagban és alkalmas időben adagoljuk.

[Ref.: A sokoldalú, pleiotrop cytokinek „barát vagy ellenség” szerepét nem a véges számú molekula, hanem azok összekapcsolása és időbeli szerveződése – zenei analógiával – az akkordok, a melódia végtelen változatossága (Huzella) dönti el. A sokféleség a „survival of the fittest” darwini elvével egyrészt a faj érdekét szolgálja, másrészt az alternatív megoldások lehetőségével stabilizálja az ökoszisztémát. A látszat-ellentmondásai nem a kutatók megtevesztő csapdái, hanem a szelekció és az evolúció biológiai alapja. A betegségek elleni harcunkban az evolúciós-biológiai erők előtt meg kell hódolnunk.]

Kollár Lajos dr.

Intravascularis katéterinfekció. Raad, I. (Dept. of Medical Specialties, Section of Infection Control /Box 47/, University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX 77030, USA): Lancet, 1998, 351, 893.

Pathogenesis: a katéter felszínén (szúrpontból ascendáló), ill. intraluminalisan (csatlakozón át) terjedő bakteriális kolonizáció a leggyakoribb. Haematogen szórás szepszist okozhat.

Diagnózis: a katéteren (leggyakrabban centrális vénás) átvett pozitív haemokultúra inkább a katéterre jellemző, ezért egyidejűleg perifériás vénából is haemokultúrát kell venni. Amennyiben a CVC-ből vett tenyészet telepszáma $5 \times$ nagyobb, valószínűsíthető az infekció CVS-s eredete.

Terápia: a katétereket többnyire ki kell venni (kivételek esetleg tunnelisált szilikon katéterek coag. neg. St. aureus fertőzése), mert a biofilmben megbúvó baktériumok az antibiotikumok számára nehezen hozzáférhetők.

A kezelés optimális idejében nincs egység. Szerző javaslata: coag. neg. St. aureus infekció esetén – amennyiben a beteg célzott terápiára 48–72 órán belül reagál – 7 napos kezelés elegendő. St. aureus szepszisben 2 vagy 4 hét célzott kezelés, 10 napnál rövidebb terápia esetén a relapsus szignifikánsan magasabb. Ha endocarditis, szepikus thrombosis igazolódik, a 4 hetes kezelés indokolt. Candida: 2 hetes 400 mg/nap fluconazol terápia.

Minden antibiotikus terápiánál hatékonyabb a megelőzés: maximálisan steril felvezetés, a katétervég steril kezelése (ápoló személyzet!). Szerző a felvezetéshez és kezeléshez összeszokott infúziós csapatot javasol.

Antiszeptikumként a chlorhexidine, antimicrobás kenőcsként a mupirocin csökkenti leginkább az infekciót. Az ezüsttel impregnált cuff-ok csak az 5,6–9,1 nap között hatékonyak (az ezüst biodegradáción esik át), az újabb antiszeptikus csatlakozók a szepszist negyedére csökkentik. A tunnelizáció az eddigiek szerint nem csökkenti szignifikánsan a bakteriémiát. Heparin-Vancomycin intraluminalis öblítés az infekciót csökkenti, de Vanco-rezisztens St. aureus szelektálódásához vezet.

Ökrös Ilona dr.

Visszatérő hydrochlorothiazid-kiváltotta tüdőoedema. Mas, A. és mtsai (Intensiv Care Serv., Consorci Hospitalari Parc Taulí, Parc Taulí s/n., 08208 Sabadell, Spain): Intensiv Care Med., 1998, 24, 363.

30 évvel ezelőtt írta le Steinberg a hydrochlorothiazid-kiváltotta tüdőoedemát (JAMA, 1968, 204, 167–169), azóta 29 esetet közöltek az irodalomban. A szerzők betegének részletes ismertetése annyiban tanulságos és tér el az előző esetektől, hogy 6 év alatt 4 és egyre súlyosabb epizód fordult elő hydrochlorotiazid adása után és a kiváltó okra csak az utolsó észlelések során jöttek rá. Az ismertetett esetleírásokban közös az, hogy a tüdőoedema csak nőkben fordult elő, a szer bevétele után első vagy második alkalommal jelentkezett a reakció, 10–60 percen belül alakult ki a nehéz légzés, cyanosis, hányinger, hányás, mellkasi- vagy hasi fájdalmak acut hypoxaemiával. Az esetek többségé-

ben a tüdőarteriába vezetett katéter segítségével mért capillaris nyomás normális volt. Két alkalommal találtak normális szívfunctio mellett diffúz EKG-eltéréseket, így arrythmiát is, valamint echocardiogrammal csökkent ejectiós fractiót.

A szerzők betege 66 éves nő, akinek 1995-ös utolsó kórházi felvételéig 6 éves hypertoniás előzménye volt. A diagnosztól számított 10 hónap múlva fentebb már leírt tünetekkel került intenzetbe, mégpedig 50 mg hydrochlorothiazidot is tartalmazó vérnyomáscsökkentő szer beszedése után. Ekkor 2 nap alatt rendbejött, a tünetek okát nem ismerték fel. A második felvétel néhány év múlva történt hasonló tünetekkel, de a hasi fájdalmakat előzetes húgyúti infekcióra vezették vissza. A beteg mellkasröntgen vizsgálata tüdőoedemát mutatott, intenzív osztályra helyezték át. Az első 24 órában láz is kialakult. A EKG-kép myocarditis lehetőségét vetette fel, az echocardiographia 45%-os ejectiós fractiót jelzett. Furosemid és nitritek eredményesek voltak, 15 nap múlva engedték haza. 3 és 6 hónappal később az echocardiographia már normális viszonyokat mutatott.

Hat hónappal később került sor a harmadik felvételre. Ekkor már előtérbe került a hydrochlorothiazid heveny respiratoricus elégtelenséget kiváltható szerepe, miután ilyen tartalmú gyógyszer bevétele után alakultak ki a heveny tünetek. Ez alkalommal mechanikus ventilációra is sor került, hypotensio miatt 48 órán át dopamin-infúzióban is részesült. Az ekkor mért tüdőcapillaris nyomás ismét normális értéket mutatott. Miután a beteg az észlelés második napján lázas is lett, esetleges rejtett infekcióra gondoltak, de a nagyon részletes vizsgálatok semmiféle támpontot nem adta erre. Miután kizárásos alapon a diureticum kiváltó szerepe került előtérbe, erre a beteg orvosának a figyelmét felhívták.

Két év telt el a negyedik felvételig, amikor a beteg az előzőkhöz teljesen hasonló tünetekkel került ismét felvételre és rákérdezéskor elmondotta, hogy egy kombinált tablettában ismét volt 15 mg hydrochlorotiazid. A nagyon rossz általános állapot miatt endotrachealis intubációra is szükség volt, gyógyszeresen methylprednisonlont és imipenem antibioticumot adtak, továbbá az átmenetileg fellépett

pitvari fibrillatio miatt amiodaront. A tüdőcapillaris nyomása ez alkalommal is normális értéket mutatott. A beteget a negyedik napon lehetett extubálni és 14 nap múlva hazaengedni. Az esetet a szerzők jelentették az illetékes egészségügyi hatóságnak azaz, hogy a hydrochlorotiazidra bekövetkező heveny tüdőoedema minden valószínűség szerint súlyos idiosyncrasiás reactio következtében jöhetett létre.

Iványi János dr.

Szerzett immundefektus (AIDS)

Etiópiában leállították a placebós vizsgálatokat. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, 141, 2263.

Az amerikai John Hopkins Egyetem vizsgálói hírül adták, hogy Etiópiában a placebós ellenőrzéssel végrehajtandó vizsgálataikról lemondtak (The New York Times, okt. 24.). Korábban nagy volt a felháborodás, mert placebo akartak adni egy rövid ideig AIDS-es terhesnek, hogy összehasonlítsák egy rövid ideje vírussal fertőzött nő eredményeivel. Végül is bizonyították, hogy a Zidovudine eredményesebb, mint a placebo. A New England Journal of Medicine (1997, 337, 853-856.) cikke nagy megrökönyödést keltett. Ebben Marcia Angell összehasonlította ezeket a kísérleteket az afrikai, hírhedtté vált Tuskegee kísérletekkel, melynél a harmincas években 400 fekete férfinál visszatarították a syphilis elleni kezelést (lásd az 1997-es 2093. oldali jelentést). A John Hopkins Egyetem szóvivője azt mondta, hogy szó sincsen arról, hogy az etióp kísérletet ilyen formában tervezték. A folyamatban lévő thaiföldi kísérletet csak azt bizonyítaná, hogy egy rövid ideig tartó Zidovudin kúra tényleg hatásosabb, mint egy placebo. Ezt tehát nem kell megismételni. Arra a kérdésre, hogy nem lehetett volna előbb is erre gondolni, azt felelte Jack Killen, az American Institute on Allergy and Infectious Diseases részéről, hogy mindig is az volt a feltevés, hogy a thaiföldi eredményektől fog az etióp kísérlet függni. Két ismert amerikai kutató fel volt háborodva emiatt és kilépett a New England of Medicine

szerkesztőségéből (The New York Times, okt. 15.). Dr. David Horól és Aaron Diamondról van szó, az AIDS Research Center részéről és dr. Catharine Wilfertről, aki a Duke Universityben dolgozik, mint gyermekorvos. Ők úgy látják, hogy az időszaki lapnak a publikáció előtt kellett volna tanácsot kérnie. Dr. Jerome Kassirer ezt másképpen látja. Szerinte a szerkesztőségi kommentárokra nem kell előzetesen engedélyt kérni.

Ribiczey Sándor dr.

A klinikus és a laboratórium

Összehasonlító minőségűek-e az orvosi rendelők laboratóriumainak eredményei más laboratóriumokéival? Hurst, J., Nickel, K., Hilborne, L. H. Quality Management Services UCLA Medical Center, 10833 Le Conte Ave, CHS A7-118H Los Angeles, CA 90095-1699, USA [L. M. Hilborne]: JAMA, 1998, 279, 468.

Kaliforniai orvosi rendelőkben, ill. mellettük működő laboratóriumok minőségi ellenőrzésének eredményeit értékelték 1996-1997. év során. E laboratóriumokat 2 csoportba sorolták: („1”) ahol nincs laboratóriumi személyzet; („2”) ahol szakképzett munkatárs(ak)at alkalmaznak. Összehasonlításként („3”) a nem orvosi rendelők mellett működő laboratóriumok eredményeit vették figyelembe (ez utóbbit nem pontosítják, de a szövegből kikövetkeztethető, hogy nagyobb intézmények laboratóriumairól van szó).

1110 laborból csak 725-öt vettek be a vizsgálódásba, akik valamennyien megválasztották az alábbi 11 vizsgálat eredményét a szétküldött minták (5-5) alapján: összkoleszterin, glükóz(szérum), kálium, thyreoidea stimuláló hormon, digoxin, vörösvérsejtszám, fehérvérsejtszám, prothrombin idő, mononucleosis infectiosa szűrés, vizelet tenyésztés. Ha az 5 minta valamelyik eredményéből 4-nél kevesebb volt elfogadható, azt „nem kielégítő” jelzéssel jelölték.

A következőket állapították meg: a nem kielégítő eredmények aránya (21,55) háromszor nagyobb volt az orvosi rendelők („1”) eredményeiben, mint a nem orvosi rendelők („3”)

eredményeiben, továbbá másfélszerese volt a szakképzett személyzetet, ill. tanácsadót alkalmazó laboratóriumokéinál (14,0%). Az arányok hasonlóak voltak a klinikai-kémiai, valamint a haematologiai tesztek esetében is mindhárom laboratórium-csoportnál.

Részletes táblázatokban mutatják be fentieket és felhívják a laboratóriumokért felelős orvosok figyelmét a személyzet rendszeres ellenőrzésére és továbbképzésére, ill. ahol ilyeneket nem alkalmaznak (mert ezt továbbra sem tartják kötelezőnek a kisebb laborok esetében) a nagyobb intézetekkel való kontrollálásra. Szükséges továbbá, hogy a páciensek tudatában legyenek annak, hogy a rendelő előzetes adatai különbözőek lehetnek attól függően, hogy hol végezték el azokat. A laboratóriumok vezetőinek felelőssége ebből adódik: folyamatos belső és külső minőségellenőrzés, hogy minimalizálják a téves leleteket és maximalizálják a pontosságot és megbízhatóságot.

Lázár József dr.

Hamis glycohaemoglobin értékek társulása hydroxyurea kezeléssel. Karsgaard, J. és mtsai (Philippe J. = Diab. Unit. Univ. Hosp., 1211 Geneve 14, Switzerland): Diabetes Care, 1997, 20, 1211.

A szénhidrát-anyagcsere 3 hónapon belüli kontrolljára az egész világon elterjedt a HbA_{1c} vizsgálata, melyet legtöbb helyen chromatographiás módszerrel határoznak meg. Ismeretes, hogy bizonyos körülmények között a HbA_{1c} eredményét (magasabb) több tényező is befolyásolhatja (uraemia, idült alkoholizmus, acetilszalicilát szedése stb.).

A genfi szerzők érdekes esetismertetéssel bizonyítják, hogy a HbA_{1c} magasabb értéke olykor hamis eredmény lehet és esetleg a chromatographiás módszer helyett más eljárást kell meghatározására használni. Egy 60 éves alkoholos cirrhotikus betegről van szó, akin idült alkoholos pancreatitis miatt subtotalis pancreatectomiát végeztek egyidejű lépeltávolítással. Ugyanekkor Langerhans-szigetsejtes transplantatio is történt a portális vénába. A betegnek már a műtét előtt 8 éve ismert volt polycythaemia

vera megbetegedése, melyet 1 évvel az említett műtétek után hydroxyurea-val kezdtek kezelni. Ezen kívül pancreas enzimeket, acetilszalicilátot és B-vitamin komplexet kapott. A műtét után 2 év múlva derült ki cukorbetegséssel a beteg diabeteze, mely enyhének bizonyult és különösebb kezelést nem igényelt. Hyperglycaemiára utaló tünetei nem voltak. A részletes haematogiai vizsgálatok mellett megnézték a HbA_{1c}-szintjét is, ezt normális vércukorérték mellett meglepően magasnak, 15,3%-nak találták és ismételtelen sem láttak változást. Ekkor más módszerrel határozták meg a HbA_{1c} értékét, és így százalékos érték már megfelelt a klinikai képnek. Biztonság okáért 3 olyan idült myeloid leukaemiás beteg is megnézték a HbA_{1c} értékét, akiknek nem volt diabetezük, de hydroxyurea-val kezelték őket. Mindhárom betegnek hasonló módszerrel megvizsgálva a HbA_{1c} normál tartományba esett.

Igaz, a betegnek HbA_{1c} értéket befolyásolható májcirrhosis is volt és aszpirint is szedett, a szerzők kizárólagos alapon mégis a hydroxyurea hamis értékeket adó szerepét teszik felelőssé és azt tanácsolják, hogy megmagyarázhatatlanul magas HbA_{1c} érték esetén célszerű a használatos módszer helyett másikkal is próbálkozni.

Iványi János dr.

Költség és haszon

A klinikai beavatkozások áranalízisének interpretálása. Balas, E. A. és mtsai (Dept of Health Management and Informatics, University of Missouri School of Medicine 324 Clark Hall, Columbia, MO 65211 USA): JAMA, 1998, 279, 54.

Az egészségügyben ma világszerte elfogadott koncepció a folyamatos minőségellenőrzés és a tényalapú gyógyítás. Az egyes beavatkozások ára fontos információ az azokat indikáló orvosok számára.

A közlemény célja, hogy segítséget nyújtson a gyakorló orvosoknak a gazdasági analízisek interpretálásában és ezen keresztül saját költségvetésük becslésében.

A szerzők a medline-ből választottak ki 181 cikket kulcsszavak segít-

ségével (ár, áranalízis, ár és betegség stb.) 1966 és 1995 között. További egyéb kritériumok felállítása után a cikkeket két független csoportban vizsgálták részletesen. A cikkek több, mint fele, melyekben a fenti kulcsszavak fellelhetőek voltak, végül is nem tartalmazott pontos, számszerű adatokat, így csak 97 cikk (53,6%) volt alkalmas komplett analízisre.

A leggyakrabban említett költségkategória a műtéti költség volt (61,9% - direkt költség), 42,3%-ban labor-költség és 32%-ban anyagköltség. A cikkek kevesebb, mint 10%-a adta meg az általános, egy főre eső költséget.

A fentiek alapján a szerzők leszögezik, hogy a beavatkozások árára vonatkozó megállapítások sokszor pontatlanul szerepelnek a klinikai tanulmányokban, s ha szerepelnek is, legtöbbször hiányosak. Standardizált protokoll szükségességét hangsúlyozzák, melybe behelyettesíthetők az adatok. Erre egy javasolt példát ismertet a közlemény, melyet nyilvánvalóan minden ország saját egészségügyére vonatkozóan alakít ki. Ezen táblázat külön kategóriaként tartalmazza:

1. a dolgozó személyzet költségeit, különböző fejlesztéseket, programban való részvételt, továbbképzéseket
 2. új eszközök vásárlását
 3. konzultációk megkérésének árát
 4. egyéb, kósz
- a beavatkozások szempontjából a műtétek árát, a különböző beavatkozások árát, a laborvizsgálatok árát, a nem klinikai egyéb támogatásokat, a hotelszolgálatot (étkezés, levelezés, egyéb kommunikáció, telefon);
- adminisztratív és ügyintézési költséget, melyeket összeadva alakul ki betegekre lebontva a teljes költség.

Davidovics Sándor dr.

A pneumococcus bacteraemia elleni oltás költséghatékonyasága idősek körében. Sisk, J. E., Moskowitz, A. J., Whang, W. és mtsai (Columbia University School of Public Health, 600W 168th St. Sixth Floor, New York, NY 10032, USA): JAMA, 1997, 278, 1333.

Az USA-ban eddig két, a pneumococcus bacteraemia elleni oltás költséghatékonyaságára irányuló vizs-

gálat zajlott le: 1978-ban az akkor elérhető 14-valens vakcinát és 1983-ban már a 23-valens oltóanyagot találták költséghatékonyak az idősök körében előforduló pneumococcus pneumonia kivédésében. Ezek a vizsgálatok nem terjedtek ki a pneumococcus eredetű bacteraemiára, amely előfordulása 1980-as évektől nő. Annak ellenére, hogy az antibiotikum-rezisztens törzsek elszaporodása növelte a veszélyeztetettek körét (gyermekek, 65 éves kor feletti), még mindig alacsony a vakcinációs ráta: 1993-ban a 65 évesek és idősebbek körében csak 28%-os volt, ami 23 millió nem oltott idős embert jelent az USA-ban. A pneumococcus bacteraemia kivédésére alkalmas oltóanyag használatára hívják fel a figyelmet a szerzők, több szempont közül ők a vakcina költséghatékonyaságának vizsgálatával próbálják megközelíteni a problémát.

A költséghatékonyaság analízisük 2 stratégián alapult: pneumococcus bacteraemiát megelőző vakcináció versus az esetleg előforduló betegség kezelése. Markov-modellt használtak: 2 hipotetikus csoportra osztották a vizsgáltakat: oltottak és nem oltottak. Mind a kettő csoportban 3 lehetséges egészségi állapotot tételeztek fel: bacteraemia, halál és egészséges állapot.

Az oltás nettó költségei magába foglalták a vakcina árát, beadásának adminisztratív költségét és a mellékhatások kezelésének költségét, mínusz a kivédett pneumococcus bacteraemia kezelésére fordítandó összeg. A nettó egészségi eredmény, amelyet minőségi életevekben fejeznek ki, a kivédett bacteraemiából adódó jó egészségi állapotban telt élet meghosszabbodásból, mínusz oltás mellékhatásából és túlélési időszakban előforduló egészségi problémákból adódó kellemetlenségekből tevődik össze.

A vizsgálatban 65 év felettiak vettek részt 3 földrajzi területről, ahol 1980-tól pontosan adminisztrálták a pneumococcus bacteraemia morbiditását és mortalitását: Atlanta város, Franklin megye és Monroe megye. A szerzők szerint ezeken a területeken a beoltottak átlagosan 6 évig voltak védettek a bacteraemiával szemben (más vizsgálatok szerint a védettség akár 9 évig is megmarad), ritkán fordult elő mellékhatás: 5 anaphylaxia/1 millió dózis, amely 1 napi bennfek-

véses kezeléssel oldódott. A nem oltottak közül azok, akinél kifejlődött a pneumococcus bacteraemia, összehasonlítva az oltottakkal, átlagosan 34 nappal többet kényszerültek ágyba vagy a megszokott napi aktivitásuk felhagyására. 1993-as árakkal számolva az oltás minimum 4, maximum 24 dollárba került. A bacteraemiából adódó bennfekvéses kezelés költségeit a szerzők nem adták meg számszerűen, csak hivatkoztak az USA-ban elfogadott szabályzatok kódjaira.

A vizsgálat eredményeként a szerzők a következőket emelték ki: az oltás csökkenti a kezelési költségeket és javítja az egészségi állapotot. Összességében az oltás 8 dollár nettó költségmegtakarítást és plusz 1,21 minőségi életnapot/fő eredményez. A bacteraemia megelőzése csökkenti a hospitalizáció szükségességét, amely 20 dollár/fő megtakarítást jelent.

Varga Marina dr.

Indomethacin versus sugárterápia acetabulumtörések heterotop ossificációjának megelőzésére. Moore, K. D., Goss, K., Heylen, J. O. (Univ. Missouri Hosp. Clin. Columbia, USA): J. Bone Joint Surg., 1998, 80, B 259.

A heterotop ossificatio gyakran észlelt szövődmény csípőtáji műtétekben, így a csípőízület töréseinek belső rögzítésében is, ahol megfelelő megelőzés hiányában az esetek 90%-ában észlelték, s az esetek felében súlyos lehet.

A megelőző kezelések közül mind az indomethacint, mind a sugárterápiát hasznosnak ítéli az irodalom, de hatékonyságuk összehasonlítására eddig nem került sor.

A szerzők ezért végeztek 75 fedett acetabulumtörésben prospektív, randomizált, vak klinikai összehasonlítást, az eredményeket fél-két év között értékelték. 33 besugárzott és 39 indomethacinnal kezelt beteg eredményét hasonlították össze.

A csoportok életkor, nem, töréstípus, ISS-érték, fejsérültek aránya, műtét időpontja és műtéti behatolás módja szempontjából nem tértek el jelentősen egymástól. Az észlelt szövődmények sem mutattak jelentős eltérést. A 39 gyógyszerrel kezelt közül 24-en, a 33 besugárzott közül 21-en nem jelentkezett heterotop ossifi-

catio. A besugárzott csoportban 3, az indomethacinos csoportban 5 sérültön alakult ki Brooker III. súlyosságú ossificatio, két indomethacinnal kezelt esetben, amikor a betegek nem tartották be a gyógyszeres előírást, Brooker IV. súlyosságú ossificatio jött létre. Eredményeik alapján a két csoport eltérését nem találták jelentősnek.

Mivel a besugárzásos kezelés kétszázszor drágább, mint a gyógyszeres (2400, ill. 12 dollár), a betegek beleegyezésével a gyógyszeres kezelést végzik, melynek eddig nem találkoztak szövődményével.

[Ref.: A szerzők nem említik, hogy a szövődmény nem a törésnek, hanem a műtéti kezelésének a szövődménye. E törés konzervatív kezelése idején – 25 éve – e szövődménnyel gyakorlatilag nem találkoztunk.]

Kazár György dr.

Vér műtét utáni visszanyerése csípő- és térdartroplastikában. – A költséghatékonyság prospektív vizsgálata. Rizei, L., Bertucchi, P., Ghoszi, L. M. és mtsaik (Dep. Orthop. Matteo Rota Orthop. Inst., Transfusio Center Osp. Rimiti, Bergamo): Acta Orthop. Scand., 1998, 69, 31.

Az artroplastika műtete során elvesztett vért gyakran kell transfúzióval pótolni. A sebből leszívott vér visszaadását csak akkor kísérelték meg, ha az az első négy órában legalább 450 ml volt. 220 drén- és transfúziós készüléket vettek igénybe, de csak 139 esetben tudtak reinfundálni, a többi esetben a visszanyert vér túl csekély volt. A visszanyert vér mennyisége független volt a végzett műtétől (csípő vagy térd, primer vagy reoperáció), valamint attól, hogy cementet alkalmaztak-e vagy nem.

39 esetben a reinfusio mellett szükség volt vértransfúzióra is. Az eljárás költségei ötszörösen haladták meg az azonos mennyiségű vértransfúzióét (108 dollár helyett 596).

Tekintettel arra, hogy az sem jóslható meg előre, hogy mely esetekben lesz szükség a vérre, az eljárást túl költségesnek és fáradságosnak tartják.

Kazár György dr.

Minőségbiztosítás

El kell fogadnunk a középszerűséget? Manian, F. A. (Infectious Diseases Consultant, St. Louis, MO63141): New Engl. J. Med., 1998, 338, 1067.

Az egészségügyi ellátás minőségének javítása a 90-es évek elejétől elterjedt frázis. Nem ez a szerző problémája, hanem az, hogy egyszerre kell kifogástalan orvosi ellátást biztosítani, ugyanakkor a költséghatékonyság arányait betartatni, adekvát oktatásban részesíteni a medikusokat és fiatal orvosokat és megpróbálni meggyőzni őket arról, hogy az orvosi hivatás a legnagyobb értékű a világon. (Csak nehogy folyamatos mosolyra készítse a jogász tevékenységet folytatókat, végig az úton a bank felé menet!) A Kormányzat, a munkáltatók, magánbiztosítók és egészségügyi intézmények a hangsúlyt a költségcsökkentésre helyezik anélkül, hogy arányosan figyelmet fordítanának az ellátás minőségére. Ez nehezíti azt, hogy az orvos jól teljesítse a feladatát.

Saját tapasztalatából 11 példát sorol fel a hiányosságok, tévedések, frusztrációk szemléltetésére. Ilyenek: figyelmetlenség, sietség, tájékozatlanság (józan ésszel tanácsot, segítséget lehetne kérni) miatt az elrendelt laborvizsgálatok ismételt vérvétellel történnek. Ráadásul egy-egy vérvétel csak többszöri szúrással sikerül az alulfizetett személyzet fluktuációja folytán. A beteg persze az orvosnak panaszkodik, aki megígéri: „majd utánanézek”, noha tudja, hogy ugyanez máskor, más beteggel is elő fog fordulni. (Vajon a fiatal orvosok jártasak-e a „vénázásban”? Ref.)

A beteg megfigyelése, gyógyszerelése, mindezek dokumentálása hiányos, mert az ápoló személyzet siet, vagy nem kellően képzett, vagy elfásult. (Nálunk mindez jórészt a fiatal orvosokra hárult, részint az annak idején gyorspalpó ápolónő-képzés és azóta is a nyugati kórházakénál sokkal rosszabb orvos-ápolónő létszámarány miatt. Ref.) A betegek panaszkodnak, hogy nem kapják meg idejében a gyógyszert, az ágytálat, vagy egyéb szükséges dolgot. Az orvos reagálása ez esetben is csak az lehet: „nagyon sajnálom, majd utánanézek”. Ironikus, hogy az illetékesek csak a fiatal orvosok túlterhelé-

sének elkerülésével foglalkoznak, az ápolószemélyzetével nem, pedig a betegellátás szempontjából ez szintén fontos. Vajon tud egy ápolónő 16 órán át folyamatosan jól teljesíteni? A nővéri munka hiányosságai abból is eredhetnek, hogy költségkímélés céljából képzetlen ápolónőket alkalmaznak, akik nem képesek kellően és idejében észlelni a betegen mutatkozó változásokat. Az orvosnak gyakran keresgálnie kell a munkájához szükséges apróbb dolgokat, nyelvlapoc, steril vatta stb., ami elvonja a saját munkájától.

Probléma van az egészségbiztosítással is. Ennek munkatársai gyakran jobban tudják, mit kell a beteggel tenni, mint az orvos. Előírhatják, hogy a beteget még az éjjel el kell bocsátani, különben nem fizetnek. Megállapítják, hogy a beteg otthon is megkaphatja az antibiotikum-infúziót és a szakszerű ápolást. Az nem számít, hogy az orvos szerint ennek hiányoznak a feltételei. Az sem számít, hogy a kritikusán fontos és sürgős vizsgálat eredményét az otthoni orvos csak másnap délután kapja meg, mert a reggel 9.00 után érkezett vért a labor csak másnap dolgozza fel, kivéve, ha sürgős jelzéssel érkezik. De hát akkor mit írjon az orvos arra az anyagra, melynek feldolgozása valóban sürgős?

Problémák a betegfelvételnél: az évek óta kezelt beteg csak a háziorvos beutalójával mehet szövődményével a kórházba. A sürgősségi eset gyanújával felvett beteg után nem fizet a biztosító, ha utólag kiderül az, hogy nem állt fenn a gyanított betegsége.

A tudományon alapozott medicina korában miért nem lehet megkövetelni, hogy egy új módszert a bevezetés előtt kielégítő kipróbálás előzze meg. „Ahogy lesz, úgy lesz”, slágerszövegnek jó, de az egészségügynek?

[Ref.: A cikket olvasván kezdő orvoskorom jut eszembe, amikor örül-nünk kellett, hogy a tapasztalt ápolónők eltávolítása után három hónap alatt „kiképzett” ápolónőket kaptunk. A cikk más megállapításai nyomán pedig a mai Egészségbiztosítási Pénztár jut az eszembe, meg a takarékos-ság. Tudom, az Egészségbiztosítónak is kellenek kacsalábon forgó új megyei székházak, mert nekik is kell dolgozniuk valahol; és a igazgató is szeret új bútort a két évvel azelőtt beszerzett helyett. – De szabad legyen megkér-

dezniem: vajon a mi egészségügyünk igyekszik elérni az Ő színvonalukat, vagy ők a mienket?]

Szabó Rezső dr.

Gyógyszerkutatás

A tamoxifen vizsgálat küzd az önkéntesek hiányával. Meijer van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Geneesk., 1997, 141, 2316.

Az „International breast cancer intervention study” brit ágazata komoly gondokkal küzd az önkéntesek hiánya miatt. A nők mellrákjának prevenciójáról van szó és a családirag gyakori mellrákról, mely ellen jó hatású a tamoxifen. Világszerte vagy 7000 önkéntesnek kellene a vizsgálatban résztvennie, csak Nagy-Britanniából 5000-nek, de innen is csak 2200 önkéntesen jelentkezőjük van 1994 óta (The Independent, okt. 23. és 28.). A kis lelkesedésnek megvan az oka: egy holland vizsgálat szerint a tamoxifen az endometriumrák kockázatát fokozza (The Independent május 25. és Lancet, 1994, 343, 448–452.). Prof. Tony Howell, a tamoxifen kezelés tudományos felügyelője szerint a megfelelő környezetbe kell helyezni a kérdést. Howell: „A résztvevők szemében azonban az endometriumrák kisebb kockázat a mellráknál, az endometrium rákját egyszerűbb kezelni.” Dr. Jack Cuzick, a nemzetközi mellrák kezelés vezetője lehetségesnek tartja, hogy az angol nők nincsenek tisztában a mellrák kezelésével. Talán nincsen kedvük olyan kísérletben résztvenni, melynél preventíve egy gyógyszert kell bevenniük. Cuzick hangsúlyozza, hogy ezenkívül fontos a részvétel a tamoxifen vizsgálaton, mert ez az egyetlen preventív módszer azoknál, akik familiárisan fokozott rizikótól szenvednek, eltekintve a dupla mastectomiától. Azok, akik műtét után tamoxifent használnak, 9%-kal kisebb a halálozásuk és 40%-kal kisebb a kockázatuk, hogy a másik mellben is jelentkezzen a rák. Az Independent még egy másik okot is leír, hogy miért vannak a nők a tamoxifen ellen: a fele ezeknek egy placebót szed, a tudományos placebós csoport és a saját érdek ütközik itt össze, a vizsgálatban résztvenni azt jelenti, hogy elfogadják

a választóvonalas helyezkedést és ezt a modern időkben nem szívesen teszik.

Ribiczey Sándor dr.

Genetika

Az új genetika. Javaslatok a klinikai szolgáltatásokra Nagy-Britanniában és az Egyesült Államokban. Ann Louise Kinmonth¹, John Reinhard², Martin Bobrow³, Susan Pauker⁴ (1. General Practice and Primary Care Research Unit Institute of Public Health, University of Cambridge, 2. State University of New York at Buffalo, 3. University of Cambridge Department of Medical Genetics, 4. Genetics Department Harvard Pilgrim Health Care): BMJ, 1998, 316, 767.

1. A genetika fejlődése felveti az igényt arra, hogy az alapellátásban dolgozó orvosok képesek legyenek felbecsülni bizonyos betegségek genetikai kockázatát, eldönteni, hogy szükség van-e genetikai szakellátásra s egyben, hogy megvitassák a genetikai vizsgálatok kérdéskörét.

2. Az elsődleges ellátást nyújtó teamek feladata a genetikai ellátásban változik a lakosság egészségügyi ismeretanyagának bővülése, a genetikai vizsgálatok vállalásának mértéke, a betegségek típusa, előfordulási aránya, a genetikai vizsgálatok pontosabb válása és a rendelkezésre álló kezelési módok alapján.

3. A rendelkezésre álló, egyre nagyobb számú genetikai vizsgálat ellenére korai felajánlani az egész populáció szűrését genetikai predispozícióra (mint pl. emlőrák), még a cystás fibrosis carrier szűrés is bizonytalan az alapellátás szintjén.

4. Az amerikai és angol egészségügyi rendszer különbözősége alapján az Egyesült Államokban gyorsabban végbemehet a megújulás, Nagy-Britanniában pedig kutatási program keretében kedvezőbbek a feltételek a fejlődéshez.

A megnövekedett igény a genetikai ismeretek és a genetikai ellátás iránt szükségessé teszi a genetikai ellátás nagy átszervezését. Az Amerikai Egyesült Államokban a magán genetikai hálózat fejlődését eredményezte ez az igény. Nagy-Britanniában a genetikai szakellátás próbál megbír-

közni a megnövekedett feladattal, de ezzel egyidejűleg bizonyos genetikai szolgáltatásokat az alapellátás és a klinikai betegellátás részeként szeretnénk biztosítani. Ennek megvalósítására egy sor tervezetet dolgoztak ki.

Széleskörű oktatási erőfeszítésre van szükség az egészségügyi dolgozók, illetve a lakosság megfelelő szintű genetikai ismeretanyagának biztosításához.

Jelen cikk áttekinti az eddigi eredményeket és rámutat arra, hogy az Egyesült Államokban, illetve Nagy-Britanniában történt eltérő megoldások lehetőségeit adnak az értékelésre.

A szolgáltatás jelenlegi formája: Nagy-Britanniában a genetikai szolgáltatások szervezete jelenleg területi központokra alapozott, amelyek főleg a viszonylag ritka örökletes és veleszületett rendellenességekkel foglalkoznak, mint pl. familiáris előfordulású rák vagy a tanulási rendellenesség szindrómái. Feladatuk, az egyének és családok ismeretanyagának bővítése a betegségek megelőzési lehetőségeiről, a genetikai tanácsadás és a genetikai vizsgálatok végzése.

Szellemiségünk hagyományosan non-direktív és non-paternalista.

A klinikai genetikai fő kérdéskör ez ideig a reprodukció volt, ami jelenleg változóban van, hiszen felismerték az örökletes rák, valamint egyéb gyakori betegségek iránti fogékony-ságot felelős géneket.

Míg Nagy-Britanniában a genetikai rendellenességek megállapításához szükséges elsődleges információ a családorvoson keresztül, indirekt úton jut a genetikushoz, az USA-ban a családi anamnesis ismeretének fontosságából adódóan egyre több beteg direkt módon, saját maga informálja a tanácsadó genetikust.

A növekvő felvilágosultság hatása a genetikai központok munkájára: Jelenleg Nagy-Britanniában 1 millió lakosra 1 vagy 2 genetikai konzulens jut. Az egészségügyi dolgozók és a lakosság megnövekedett genetikai érdeklődésének hatása már érezhető, különösen az olyan központokban, amelyek új szolgáltatásokat biztosítanak és eleget tesznek az elvárásoknak. Az Amerikai Egyesült Államokban még nagyobb az ismeretanyag iránti igény, ennek kielégítésére magán genetikai központok és hálózati csatornák ismertetik a genetikai témákat és vizsgálati lehetőségeket.

A szervezeti fejlődést megalapozó előrelépések: A genetikában bekövetkezett haladás a betegellátás három lehetséges területén nyújthat előnyt.

1. Ritka betegségek (adottságok) jobb vizsgálati lehetőségei.

2. Új vizsgálatok gyakori állapotok ritka eseteire (pl. emlőrák, vagy Alzheimer-kór).

3. Új vizsgálatok a hétköznapi betegségek általános genetikai tényezőire.

A genetikai predispozíciót megállapító vizsgálatok csak akkor alkalmazhatók a teljes populáció szűrésére, ha eleget tesznek a szűrővizsgálatok klasszikus kritériumainak. Ezen tesztek bármelyikének ésszerű bevezetése függ az elérhetőségtől, a munkaszervezéstől, valamint az alapellátás bevonhatóságától.

A genetikai kockázat-megállapítás integrációja az orvosi gyakorlatba: Sok alapellátásban dolgozó orvos még nem ismerte fel annak a szükségességét, hogy felkészüljön az olyan betegellátásra, ahol a gyakori betegségek fogékonyságának a szűrése éppúgy a rutinmunka része, mint a biológiai, illetve életmódi kockázati tényezők megállapítása. A szolgáltatás fejlesztésének modelljeként olyan genetikai központokat létesítettek, amelyek együttműködnek a Családorvosi Intézettel, illetve egyéb egészségóvó szervezetekkel és lelkes családorvosokkal. Jelenleg a legtöbb központ a jól ismert cystás fibrosis vizsgálatára összpontosít.

A genetikai kockázatbecslés igényét azonban módosítani fogja a lakosság és a szakellátás ismeretanyagának a bővülése, a genetikai vizsgálattal felismerhető betegségek típusa, a vizsgálatok pontossága és az alkalmazható kezelési módok.

A genetikai kockázatbecslés és a megfelelő genetikai ellátás alapja az alapos családi anamnesis, amelyet az alapellátó, illetve a szakellátást biztosító orvos vesz fel kérdőívekkel, általában számítógépes rendszerrel. A kockázatbecslésnél figyelembe veendő további fontos tényezők: a rokonsági fok, a betegség megjelenésekor észlelt életkor. A családi anamnesis alapján az egyéneket alacsony, közepes és magas kockázati kategóriába sorolhatjuk egy adott betegségre való fogékony-ság genetikai vizsgálatát megelőzően.

A genetikai ellátás fejlesztéséhez további nélkülözhetetlen körülmény a megfelelő egészségügyi képzés.

A genetikai szűrések költségét jelentősen befolyásolják a vizsgálatot követő teendők. A kockázatbecslés alapján magas rizikójú kategóriába sorolt betegek vizsgálata elvégezhető az alacsony kockázatúnak ítélt betegek vizsgálati költségeinek megkímélésével.

Összefoglalás: A klinikai genetikusoknak és az újító szándékú alapellátó teameknek kulcsszerepük van az Atlanti-óceán mindkét partján olyan szervezet kialakításában, fejlesztésében, megvalósításában és értékelésében, amely alkalmas a genetikai kockázatbecslésre. Továbbá fontos a klinikus kollegák továbbképzési kéréstének kialakítása, támogatása, valamint értékelése.

Bárhon is történjen a genetikai vizsgálat, a betegség klinikai lefolyásának a pontos megismerésén, a páciensek és rokonaik tüneteinek vizsgálatán, az elvégzett szűrések hatékonyságán és a kezelés lehetőségein múlik az eredményessége.

Horváth Emese dr.

Kariotípusok. Carson, S. A. (Department of Obstetrics and Gynecology, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA): *Contemp. Obstet. Gynecol.*, 1998, *January*, 41.

Kariotípus az emberi sejtben lévő kromoszómák mikrofotográfiája. A normális emberi sejt 46 kromoszómát, 22 akrokromoszómát és 2 nemi kromoszómát (X vagy Y) tartalmaz. Az abnormalitásokat, beleértve a számbeli és szerkezetieket kariotipizálással lehet azonosítani.

A szüléset-nőgyógyászatban a kariotipizálást szomatikus abnormalitás, ismétlődő vetélések és spontán vetélések szöveteiből végzik. Az analízis segíthet a probléma okának kiértékelésében.

A kariotipizálást rendszerint a sejt metafázisában végzik. A sejtosztódás második fázisában a sejtben minden kromoszóma 2 fonalú DNA-nak két fonalt tartalmazza. Mindegyik fonalt kromatikusnak nevezik. A kromoszóma rövid karját mindig p-vel (petite), a hosszú karját pedig q-val jelölik.

A kromoszómáknak 3 kario-típusuk van: metacentrikus, akrocentrikus és telocentrikus. A metacentrikus kromoszómának rövid és hosszú karja egyforma nagyságúnak látszik, míg az akrocentrikusnak elongált hosszú karja, a telocentrikusnak pedig csak egy karja van.

A kromoszómákat kvinakrinnal festve csikosnak tűnnek és q kötegnek hívják. Giemsa-festéssel g köteg eredményeződik és nagy hőmérsékletnek kitéve a Giemsa-festés előtt r köteg képződik.

Egy sejt tartalmazhat abnormális számú kromoszómát és abnormális szerkezetű kromoszómát is. A kromoszómákban a számbeli hibát n-nel jelölik a haploid (ondó vagy pete) sejtben, az emberi testben a legtöbb szomatikus sejt 2 n diploid számú kromoszómát tartalmaz.

A kromoszómákban 51%-nál gyakorabban található szerkezeti variációt polimorfizmusnak hívják. A polimorfizmus nem okoz semmilyen fizikális problémát és bizonyos család kariotípusában az egyéni kromoszóma elhelyezkedés mutatójaként szolgál.

Amikor a kromoszóma elveszti mindkét végét és a két törött vég újra egyesül cirkuláris alakot képezve, azt gyűrű kromoszómának nevezik. Két kromoszóma közti genetikai anyag cseréje a transzlokáció. A két centromerás kromoszóma vagy a világos terület, ahol a kromatidák összekapcsolódnak, az dicentrikusként ismeretes. Dicentrizmus eredményeződik, ha a kromoszóma vége törött. Isochromoszóma következik be, amikor a centromerikus osztódás inkább vízszintes, mint függőleges és a kromoszóma egyik karja elveszett. A maradék kar kettőzött és a keletkezett kromoszóma vagy két rövid vagy két hosszú karú.

A sejt kariotípusának leírásában a kromoszómák teljes számát adják, amit vessző követ és betűk a nemi kromoszómák számára. Így a normális női kariotípus 46,XX. A Turner-szindrómás betegé 45,X. Néha 45,XO kariotípust írnak, de ez helytelen, mivel O nemi kromoszóma nincs.

A sejtben a kromoszómák számának vagy típusának abnormalitásai a számmal és betűvel, majd a kariotípus következik. Például a Down-szindrómás nőbeteg kario-

típusa, vagy a 21 kromoszómás triszómiáé: 47,XX+21.

Jakobovits Antal dr.

Egészségmegőrzés

A fizikai aktivitás és a televíziózás viszonya a testsúlyhoz és a kövérség fokához gyermekekben. A III. Nemzeti Egészség és Táplálkozási Követés Vizsgálat (NHANES III.). Andersen, R. E., Crespo, C. J., Bartlett, S. J. és mtsai (Johns Hopkins School of Medicine, 333 Cassel Dr., Suite 1640, Baltimore, MD 21224, USA): JAMA, 1998, 279, 938.

A NHANES II. és III. között eltelt 12 év során az elhízás prevalenciája az USA-ban 25%-ról 33%-ra nőtt, gyermek- és serdülőkorban is hasonlóképp minden nemben és korcsoportban.

Angliában is duplájára nőtt az obezitás prevalenciája, annak ellenére, hogy az eltelt 10 évben redukálták mind az energiabevitelt, mind a zsírfogyasztást. Ennek okát abban látják, hogy a legkedveltebb szabadidő-töltések: tv, video, számítógéppel való szórakozás, ülő jellegűek.

A NHANES-nek két periódusa volt 1988–1991 és 1991–1994-ig. Jelen vizsgálatukban a szerzők mexikói-amerikai, non-hispan fehér és non-hispan fekete gyermekeket vizsgáltak egy, a nemzetet reprezentáló 6–16 év közötti életkorú mintán. Kérdőíven azt kérdezték tőlük, hogy hetente hányszor sportoltak lihegésig és megizzadásig? Ugyancsak megkérdezték, hogy a megkérdezés előtti napon hány órát néztek tv-t?

Kiszámították a BMI-t (body mass index), mivel az szignifikánsan összefügg a testzsír százalékkal és a teljes testzsírral, mind fiúkban, mind lányokban. A törzs zsírt a subscapularis és suprailiacalis bőrredő értékeiből kapták meg. Megvizsgálták a BMI, a testzsír, valamint a sportolás és a tévénézés közti viszonyt.

A gyermekek aktívabbnak bizonyultak, mint a felnőttek. 80%-uk (fiú: 85%, leány: 74%) válaszolta, hogy heti háromszor, vagy többször végzett olyan testmozgást, amely a kérdésben szerepelt. Van ugyanakkor néhány sajnálatos trend az adolescens lányok és minor etnikumok körében. Ők

kevesebb aktív sportolásról adtak számot.

Az összes gyermekek 26%-a, ezen belül a non-hispan fekete gyermekek 43%-a néz napi 4 órán át, vagy annál többet televíziót. Ezeknek a gyermekeknek volt a bőrredője a legvastagabb és a legnagyobb BMI-je, míg akik 1, vagy kevesebb órát nézték naponta a tv-t, azoknak volt a legalacsonyabb.

Ugyanakkor azt is megállapíthaták, hogy azoknak a fiúknak volt a legnagyobb BMI-jük, akik heti 6–8-szor sportoltak igen aktívan. Összegezve az eredményeket arra a megállapításra jutottak, hogy a tv-nézés sokkal szorosabban függ össze a BMI-vel és a bőrredő vastagsággal, mint az igen aktív sportolás. (Ref.: Amit a BMI-ben, rejtetten, az izomzat megerősödése képvisel.) Azt találták, hogy a non-hispan fehér gyermekek voltak a legaktívabbak, míg a non-hispan fekete lányok és a mexikói-amerikai lányok kevésbé.

A szülők 46%-a gondolja úgy, hogy nem biztonságos a környezet és a bűnözést tartja egyes gyermekek fizikailag aktívvá válása gátjának. Ez lehet az oka annak is, hogy ezek a gyermekek többet ülnek a tv előtt. Utóbbival kapcsolatban azt is kritizálják, hogy a tv kereskedelmi reklámjai a nem éhes gyermekeket is evésre kondicionálják, ami végső soron (az üldögéléssel együtt) súlygyarapodáshoz vezet. (Ref.: Ez nálunk is nagy gond.)

Összefüggést találtak a tévénézés, a fizikai aktivitás és a testösszetétel között is. Akik sokat tévéztek és nem szívesen sportoltak, azoknak a BMI-je magasabb volt.

Számos tanulmány szerint a gyermek- és serdülőkor aktív életmódjának fontos a szerepe a növekedésben és a fejlődésben. A Centers of Disease Control and Prevention azt ajánlja, hogy dolgozzanak ki a számukra fizikai aktivitást fejlesztő programokat. Az a cél, hogy a gyermekek és serdülők legalább 75%-a legalább heti 3 × 20 percig, vagy tovább, vagy mindennap vegyen részt valamilyen játékban, vagy valamilyen fizikai erőfeszítéssel járó tevékenységben közepes, vagy erős kifáradásig a családdal, vagy valamilyen közösségben az iskolai testnevelésen túl, mivel az ülő életmód a koronáriabetegség rizikófaktor. A túlsúlyos gyermekekből

valószínűleg túlsúlyos felnőttek lesznek. Ezt már a késői serdülőkorban nagy valószínűséggel előre meg lehet mondani és a kövérség kockázatai nagyobbak azokban a felnőttekben, akik már gyermek- és serdülőkorukban is túlsúlyosak voltak. Ezért az idősebb gyermekek excesszív súlygyarapodásának megelőzésére fokozottabb figyelemmel kell lenni.

A szülőknek, hivatásos egészség-gondozóknak az élethossziglan tartó fizikai aktivitás szeretetére kell nevelni a gyermekeket. A kurrikulumok kidolgozásánál tekintettel kell lenni azokra a vizsgálati eredményekre, amiket a szerzők találtak, tehát, hogy a serdülő lányok, az etnikai kisebbségek kevesebbet sportolnak és a programokat az ő speciális adottságaikra és preferenciáikra tekintettel kell összeállítani. Orvosoknak kulcsszerepük van az egészséges életmódra nevelésben.

[Ref.: a tanulmánnyal azonos folyóirat-számban olvasható szerkesztőségi vélemény szerint bár az US-gyermekek 2-17 éves koruk között ébrenlétükből több mint 3 évnnyi időt töltenek a tv készülék előtt és úgy tűnik, hogy a gyermekkori elhízásnak az ülő életmód a leginkább befolyásolható faktora, epidemiológiai vizsgálatokkal ezt még kevésbé bizonyították. Ezért prospektív kísérletes vizsgálatokra van szükség, melyek a gyermekkori elhízás kockázati faktorait: a tévzés és az ülő életmód potenciális szerepét tisztázzák, valamint effektív beavatkozási lehetőségeket fedeznek fel. Mi volt előbb, kérdezi, hiszen mindkettő: az üldögélés is, amely miatt keveset mozog a gyermek, a kevés mozgás is, ami mellett több tv-t néz és közben a sok reklám hatására majszol – lehet az ok.]

Rodé Magdolna dr.

A koszorúér betegség megelőzése gyermekgyógyászati feladat. (Szerkesztőségi Közlemény) Van Horn, L., Greenland, P. (Dept. of Preventive Medicine, Northwestern University Medical School 680 N Lake Shore Drive, Suite 1102, Chicago, IL, 60611-4402; USA): JAMA, 1997, 278, 1779.

Az ún. Bogalusa Heart Study adatai azt mutatják, hogy következetesen emelkedik azon túlsúlyos gyermekek

száma, akik szülei korai koronáriaér betegségben szenvednek. Ők is túlsúlyosak voltak gyermekkorukban és felnőttkorukra ún. praematurus, a koronáriaér betegséget előreljövő kardiiovaszkuláris profil fejlődött ki bennük. A NHANES III. (Nemzeti Egészség és Táplálkozási Követés Vizsgálata) adatai az I-vel összevetve azt bizonyítják, hogy a kövérségi járvány terjed az USA-ban, különösen a gyermekek körében. Ők a fogyókúra kezelési programok kudarca következtében valószínűleg kövér felnőttek is lesznek, miáltal kockázatuk nő magas vérnyomásra, diabetesre, hyperlipidaemiára és olyan krónikus betegségekre is, mint a koronáriás betegség (CAD). Egyre több adat bizonyítja, hogy a CAD már a korai gyermekkorban kezdődik. Az alacsony születési súly felnőttkorban magas vérnyomás és hyperlipidaemia növekvő incidenciájával jár. A pontos mechanizmus még nem ismeretes, de a vér koleszterin emelkedése, a vérnyomás, a telített zsírok fogyasztása és a kövérség idővel nyomot hagy, jól mutatva a CAD progresszív természetét.

A probléma idővel csak rosszabbodik. A szérumszint minden 1%-os emelkedése fiatal emberekben a CAD 4-5%-os emelkedését vetíti előre minden nemben, életkorban, etnikai csoportban, ha kövérek, különösen az alacsonyabb társadalmi-gazdasági csoportokban. De a legkényszerítőbb, ami a kövérség gyermekkori megelőzése mellett szól az, hogy a kardiiovaszkuláris halálozás független kockázati tényezője.

Kevés a Bogalusa Heart Study kivül a hosszútávú tanulmány a gyermek- és serdülőkorú kövérségről, mégis bizonyos, hogy a primer prevenció a helyes és szükséges stratégia, beleértve a táplálék (főleg telített) zsírájának a csökkentését és a fizikai aktivitás fokozását már gyermekkortól.

Azok a szülők, akik CAD-ban szenvednek, valószínűleg motiváltak arra, hogy megtakarítsák gyermekeiknek, hogy a nyomdokaikba lépjenek. Össze kell fogniuk a szülőknek és az iskoláknak, az egészségügynek. Fontos a diéta és a testmozgás ellenőrzése. Ha elmarad a beavatkozás, a kardiiovaszkuláris következmények bekövetkeznek, rokkantsággal járnak és drágák.

Rodé Magdolna dr.

Bioetika

Az akut agyi ischaemiás roham thrombolyticus kezelése: a beteg beleegyezése etikus lehet. Lindley, R. I. (Edinburgh University): BMJ, 1998, 316, 1005.

A Len Doyal által javasolt etikai útmutató szerint – mivel tájékoztatáson alapuló beleegyezést képtelenek adni – etikátlannak minősül a nem kompetens betegek randomizációs kontrollált vizsgálata, amikor a kezeléssel járó kockázatok, a rendelkezésre álló standard kezeléshez viszonyítva, nem tekinthetők minimálisnak. Ez az elv kizárná a vizsgálatból sok belgyógyászati és sebészeti kezelést számos funkcióvesztéssel járó és életet veszélyeztető állapot esetében. Vajon etikus-e azonban a „mentálisan inkompetens” betegek millióit megfosztani a gyógyulás, az állapotjavulás lehetőségétől? A szerző szerint jobb lenne egy olyan útmutató, amely az ilyen vizsgálatot etikusnak minősíti, ha – bár nem bizonyított –, de a kezelés reménnyel kecsegtet, feltéve, hogy a potenciális kockázatokat a közvélemény elfogadhatónak tartja. A thrombolyticus kezelés reményt keltő, de nem bizonyított. A vizsgálattal szemben ez egy abszolút etikai követelmény. A kilátástalannak ítélt kezelési formákat nem, de a sikeresnek bizonyuló beavatkozásokat természetesen biztosítani kell.

Annak ellenére, hogy az öt rekombináns szöveti plasminogén aktivátor vizsgálatból csak egy mutatott kedvező hatást, alkalmazása mégis szabad utat kapott az Egyesült Államokban. Ebben a 624 beteget magába foglaló vizsgálatban 3 órával a rohamot követően adták a rekombináns szöveti plasminogén aktivátort és jelentős javulást értek el. Minden 1000 kezelt beteg közül kb. 80-100 beteg került el a súlyos következmények (a halált vagy a paralízist), de a kezelés nettó hatása a mortalitásra még máig sem világos. A kérdés többek közt az, hogy alapozhatjuk-e terápiás döntésünket a szélhűdésemajdan áteső több millió ember esetében csupán egyetlen egy pozitív vizsgálati eredményre? A szerző szerint: nem, mivel a közelmúltban nyilvánossá tett adatok arra utalnak, hogy más thrombolyticus szerek is lehetnek hatékonyak, ha azokat idejekorán adják.

Bizonytalanság mindenképpen jelen van. Vajon a rekombináns szöveti plasminogén aktivátor a legjobb gyógyszer? Mekkora az optimális dózis? Milyen hatása van a kezelésnek a betegek különböző csoportjaira? Biztonságos-e aszpirin vagy heparin alkalmazni trombózis után? Biztonságos-e a kezelés, amikor a CT-vizsgálat korai infarktust mutat? Lehet-e vajon általánosítani néhány amerikai specialista „roham egységének” [stroke unit] a lenyűgöző eredményeit?

A további vizsgálatok fő problémája a tájékoztatáson alapuló beleegyezés megszerzése. Sok beteg dysphasiás, álmos, vagy anosognósiában szenved (nem ismeri fel a roham által okozott károsodást) és emiatt aztán mentálisan inkompetens vagy fizikailag képtelen a beleegyezés megadására. A szerző azonban a klinikus bizonytalanságára alapozná az etikai szabályozást, vagyis arra, hogy – bár nem bizonyított –, de az adott kezelés reménnyel kecsegtet. Ezen véleményét arra alapozza, hogy ha nem is

mindenki, de sok ember tekinti a roham súlyos következményének valószínűségét rosszabbnak, mint a halált. S ezek az emberek feltételezhetően készen állnának arra, hogy elfogadjanak egy kockázatos kezelést. Csak hát mi lesz azokkal, akik nem kívánnák alávetni magukat ilyen kockázatnak. Miképpen adhatunk a betegeknek választási lehetőséget egy thrombolyticus vizsgálat esetében? Az egyik lehetséges megoldás az, ha minderről ismeretterjesztés révén felvilágosítjuk az állampolgárokat mielőtt rohamot kapnak. A betegek felvilágosításának egyik módja lehet egy új típusú kártya bevezetése – a randomizációs kontrollált vizsgálati kártya – amelyet az emberek magukkal hordanának és tudnák, hogy mit jelent a randomizált, kontrollált vizsgálat és a jövőben részesei kívánnának lenni az ilyen vizsgálatoknak. Az egyik komoly hátránya ennek az lenne, ha lelkiismeretlen kutatók arra használnák az ilyen kártyát, hogy minden felvilágosítással és beleegyezéssel összefüggő

procedúrát egyszerűen figyelmen kívül hagynának. Bár nem kevés etikai bizottság megengedi, hogy a hozzátartozók helyettesítsék a mentálisan inkompetens beteg beleegyezését, ez a terület jogilag továbbra is szabályozatlan és sok mindent még tisztázni kell a betegek védelme és a kutatás segítése érdekében.

Ha Len Doyal etikai útmutatóját fogadjuk el, akkor nem leszünk képesek sok beteg állapotán javítani. Így aztán nekünk az állampolgárokat, a helyi lakosokat kell felvilágosítanunk az agyi infarktusról, a thrombolyticus kezelésről és a randomizált kontrollált vizsgálatok lényegéről, majd meg kell szerezni a helyi lakosság általános egyetértését ahhoz, hogy az ilyen vizsgálatok valóban indokoltak és ésszerűek. A fentebb említett kártya bevezetése pedig pozitív következményekkel járhat a népesség szempontjából, hisz az emberek részvétele a klinikai vizsgálatokban könnyebbé és jobbá tehető.

Blasszauer Béla dr.



Bristol-Myers Squibb

**WORLDWIDE MEDICINES GROUP
CENTRAL & EASTERN EUROPE**

A Bristol-Myers Squibb világszerte vezető gyógyszercég az egészségügyi ellátás területén, célja az emberi élet meghosszabbítása és teljes értékűvé tétele. Mint ahogy elkötelezettségünk része az új gyógyszerkészítmények fejlesztése, örömmel hirdetjük meg pályázatunkat

fiatal kardiológusok és onkológusok részére **20 000 USD összegben**

A pályázat feltételei:

Orvosi végzettség, 40 év alatti életkor

Eredeti preklinikai és/vagy klinikai kutatási munka (esetleg PhD program keretében)

A közép- és kelet-európai régió pályázói által beküldött munkákból egy nemzetközi szakértőkből álló tudományos bizottság kizárólag a kutatási munkák minősége alapján fogja kiválasztani a legértékesebbnek ítélt pályamunkát.

Az ünnepélyes díjátadás Athénben az ESMO találkozóon illetve Dallasban az „American Heart Association” kongresszusán lesz megtartva. A pályázat elnyerésének nem feltétele, hogy a pályamunka a Bristol-Myers Squibb termékekhez bármilyen formában kapcsolódjon. A pályázatot angolul, 10 A/4-es oldalon, egyszeres sortávolsággal kérjük elkészíteni.

Kérjük mellékeljen egy rövid önéletrajzot, illetve szakmai lapokban megjelent közleményeinek listáját és az esetlegesen javasolt PhD téma rövid összefoglalóját, melyet 1998. szeptember 1-ig kérjük az alábbi címre küldje el:

Dr. Cezary Statuch

Director Clinical Research

Harrington House, Milton Rd

Ickenham, Uxbridge, Middx, UB10 8PU, United Kingdom

BESZÁMOLÓK

Computer assisted radiology and surgery, 1998.

1998. június 24–27., Tokió, Japán.

A „CAR (Computer Assisted Radiology)” konferenciák évenkénti sorában, idén Tokió adott otthont a sorban tizenkettedik ilyen kongresszusnak. Azonban most először rendezték közösen ezt a kongresszust az ISCAS (International Society for Computer Assisted Surgery) II. és a CMI (Computed Maxillofacial Imaging) IV. évi kongresszusával. E nemzetközi kongresszus helyszíne, a Tokió szívében a közelmúltban épített, rendkívül futurisztikus Tokyo International Forum volt.

Napjainkra a civil szféra számára is elérhetővé vált számítástechnikai vívmányok, mint például a digitális képalkotó eljárások, a különféle multimédia alkalmazások, a virtuális valóság, az Internet, s annak multimédia információk továbbítására alkalmas hálózati része, a World Wide Web, a mesterséges intelligencia fejlesztések stb. alapvetően, s rendkívüli gyorsasággal változtatták meg az orvosi munkát is. Ezek az új eszközök, lehetőségek egyaránt szolgálják a betegek és a gyógyítást végző személyzet érdekeit, emiatt bevezetésük a rutin betegellátásba minél hamarabb indokolt lenne. Ahhoz azonban, hogy ezeket az új eszközöket a lehető legeredményesebben és minél hamarabb így használják fel, elengedhetetlen, nemcsak az új eszközök, lehetőségek ismerete, hanem a felhasználók újszerű gondolkodásmódja is. Emiatt, valamint a fejlesztések hihetetlen költségei miatt, fontos az állandó nemzetközi és szakmai közötti információcseré e témában. Ezt volt hivatott elősegíteni ez a kongresszus is. A regisztrált résztvevők mintegy fele mérnök, ill. informatikus szakember volt, másik fele orvos. Az orvosok többsége radiológus volt, s

sajnálatos módon, az operatív szakmák képviselői között thoraco-abdominalis sebész alig volt jelen.

Elvileg négy nagy témakörre lehetett felosztani a három helyszínen, 17 szekcióban, párhuzamosan folyó előadásokat; egyik csoport a korszerű képalkotó eljárásokat képviselte [digitális képalkotó eljárások (CT, röntgen, MRI, high-definition digitális kamerák stb.) és ezek használatához szükséges munkaállomások], a második csoportba az olyan modern kórházi információs hálózatok tartoztak, melyek nemcsak az előbb felsorolt képalkotó eljárásokkal nyert nagyméretű adathalmazokat tudják kezelni s tárolni, hanem mindegyike lokális és globális hálózatokat tud elérni, s azokkal kommunikálni abból a célból, hogy távgyógyítás, távoktatás, távkonferencia stb. is megvalósulhasson általuk. A harmadik nagy csoport képviselte a „Számítógép segítette sebéset” nagy témakörét, melyben rendkívül színes és érdekes előadásokat láthattunk, ebben a csoportban az előadások skálája a konkrét műtétek elvégzésének technikai ismertetésétől kezdve, olyan oktatásra kifejlesztett „virtuális szervek”-et bemutató előadásáig terjedt, amit kimondottan sebéseti oktatásra, tréningre fejlesztettek ki. Végül pedig az előadások negyedik csoportja az image-guided (magyarra nehezen lefordíthatóan talán „kép-irányított”) beavatkozásokkal foglalkozott. Az egyes szekciók nevei önmagukért beszélnek: idegsebészeti; „számítógép segítette ortopéd sebéset”; „fej és nyak”; „minimálisan invazív gyógyítás”; sebéseti műszerek és robotok; „számítógép segítette röntgenterápia”; képatalakítás és -megjelenítés; „virtuális endoszkópia”; digitális röntgen; PACS (képtároló és kommunikációs rendszer); komputertomográfia, mágneses rezonancia; távradiológia/távgyógyítás; „számítógépes maxillo-faciális megjelenítés”; kezelési stratégiák és kommunikáció; „számítógép segítette diagnózis”; „szakértő rendszerek és

számítógép segítette oktatás és gyakorlás”. Az előadások között néhány speciális szeminárium is volt, melyek közül a „Megbeszélés a radiológusok és sebészek együttműködéséről és egymás közti kapcsolatáról” volt a legérdekesebb, amennyiben leszögezték, hogy bár a két szakma jelentősen közeledett egymáshoz az új technikák megjelenésével, mivel a sebészeknek sokkal több, korábban hagyományosan radiológiai technikai ismeretre van szükségük az új műtéti technikák miatt, míg a radiológusok egyre több gyógykezelést végeznek az újabb és újabb intervenciós radiológiai módszerekkel, ennek ellenére szükségtelen a további szubspecializáció (mint pl. sebéseti radiológus stb.), a beteg érdekében sokkal inkább az együttműködésre van szükség a két szakma művelői között.

A kongresszus ideje alatt fantasztikus bemutatót tartottak a kiállító cégek, s ott minden, az előadásokon elméletben ismerttetett módszert a gyakorlatban is ki lehetett próbálni. Végül a kongresszus utolsó napján került sor továbbképző előadásokra: Stratégiai gondolkodás a radiológiában; A PACS technológiai előírásairól; (A virtuális valóság orvosi biológiai alkalmazásai), valamint a szervezők négy látogatást is szerveztek tokiói kórházakba, illetve kutatóintézetekbe.

Fantasztikus élmény volt részt venni ezen a kongresszuson, s ez csak részben volt köszönhető az egzotikus környezetnek, sokkal inkább a szakmai rész volt nagyon izgalmas és hasznos. Egyre több, az operatív szakmában dolgozó orvos ismeri fel jelentőségét a fent említett legújabb fejlesztési eredményeknek, technikáknak a gyógyító munkában, s ezek megismerésére nagyon jó alkalom volt ez a kongresszus. A sorban tizenharmadik kongresszus, jövőre Párizsban, június 23–26. között kerül megrendezésre.

Pap Szekeres József dr.

Fokozott gázképződés és gázfelhalmozódás a béltraktusban
Hasi diagnosztika előkészítéséhez



Ceolat[®]
rágótabletta

Hatóanyag: 80 mg dimeticum - 1000 rágótablettánként

Javallatok:

- meteorizmus
- gasztrointestinalis panaszok (puffadás, teltségérzet)
- műtét utáni gázosodás
- hasi diagnosztikai vizsgálatok (röntgen, endoscopia, ERCP, UH, CT) előkészítése (gázárnyékok csökkentése)



A kezelés...

- eliminálja a gázokat és a habot a gyomor-bél traktusból
- mérsékeli a fokozott gázképződéssel járó panaszokat
- javítja a radiológiai vizsgálatok diagnosztikai értékét

Adagolás:

1-2 rágótabletta naponta étkezések után és lefekvés előtt. A tablettákat alaposan szét kell rágni, esetleg kevés folyadékkal leöblíteni. A hasi diagnosztika előkészítésekor a felvételt megelőző 2 napon 3-4-szer 2 rágótablettát, a felvétel napjának reggelén éhgyomorral 2 tablettát kell szétrágva bevenni és kevés folyadékkal leöblíteni. Gastroscopia előkészítéséhez röviddel a vizsgálat előtt 2 rágótablettát kell szétrágás után lenyelni és kevés folyadékkal leöblíteni.



További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékössztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Levél cím: 1475 Budapest 10., Pf. 100
Tel.: 260-2282



Fotó: László de Hajó E., Varga E.



*Teljes körű
pénzügyi
és befektetési
tanácsadás,
értékpapír-
kereskedelem*

1052 Budapest V. ker., Aranykéz u. 3., 1. em. 1.
Telefon/fax: 318-5518

Optimális kiegészítő készítmény az allergiás rhinitisz kezelésében

Kíméletesebb lehet a beteg kezelése akkor, ha az oki kezelésre használt antihisztamin vagy szteroid készítményt és a tünetek enyhítésére szolgáló vazokonstriktort különválasztjuk.^{1,2} Az oki kezelésre használt készítmények hatása lassan fejlődik ki, ezért javasoljuk az allergiás rhinitisz tüneti kezelésére a kizárólag oxymetazolint tartalmazó Nasivin-t.

Hatóanyag: oxymetazolinum chloratum vizes oldatban.

Mellékhatások: esetenként égő érzés, vagy szárazság az ornyálkahártyán, tüsszögés. Ritkán reaktyv hiperaemia, szisztémás sympathomimetikus hatások.

Ellenjavallat: rhinitisz sicca

¹: Broms P, Malm L. Oral vasoconstrictors in perennial nonallergic rhinitis. Allergy 1962; 37: 67-74.
²: Löfkvist T, Svensson G. A comparative evaluation of oral decongestants in the treatment of vasomotor rhinitis. J Int Med Res 1978; 6: 56-60.

Minden korra!



Nasivin[®] 0,05% orrcsepp és spray

Recept nélkül kapható!

MERCK

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben

1998. május 1. és május 31. között törzkönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
Sevorane inhalációs anaestheticum, 100 ml	Abbott	sevofluranum	1 ml/1 ml	inhalációs narcoticum
Sevorane inhalációs anaestheticum, 250 ml	Abbott	sevofluranum	1 ml/1 ml	inhalációs narcoticum
Depo-Provera 150 injekció előretöltött fecskendőben	Pharmacia-Upjohn	medroxyprogesteronum aceticum	150 mg/ml	fogamzásgátló szer
Oxis Turbuhaler 4,5 mcg/adag por inhalációhoz	Astra	formoterolium fumaricum	4,5 mcg	asthma ellenes szer
Oxis Turbuhaler 9 mcg/adag por inhalációhoz	Astra	formoterolium fumaricum	9 mcg	asthma ellenes szer
Autoplex T por injekcióhoz	Baxter	anti-inhibitor koaguláns komplex	-	vérzéscsillapítószer
No-Spa forte tabletta	Chinoin	drotaverinium chloratum	80 mg	görcsoldószér
Topamax 25 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	25 mg	antiepileptikum
Topamax 50 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	50 mg	antiepileptikum
Topamax 100 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	100 mg	antiepileptikum
Topamax 200 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	200 mg	antiepileptikum
Topamax 300 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	300 mg	antiepileptikum
Topamax 400 mg filmtabletta	Janssen	topiramatum	400 mg	antiepileptikum
Dianeal PD 1 Glucose 1,36% peritoneális dializáló oldat, 2000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	1,36% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 1,36% peritoneális dializáló oldat, 2500 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	1,36% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 1,36% peritoneális dializáló oldat, 3000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	1,36% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 1,36% peritoneális dializáló oldat, 5000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	1,36% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 2,27% peritoneális dializáló oldat, 2000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	2,27% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 2,27% peritoneális dializáló oldat, 2500 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	2,27% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 2,27% peritoneális dializáló oldat, 3000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	2,27% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 2,27% peritoneális dializáló oldat, 5000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	2,27% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 3,86% peritoneális dializáló oldat, 2000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	3,86% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 3,86% peritoneális dializáló oldat, 2500 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	3,86% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 3,86% peritoneális dializáló oldat, 3000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	3,86% -	peritoneális dializáló oldat
Dianeal PD 1 Glucose 3,86% peritoneális dializáló oldat, 5000 ml	Baxter	glucosum + elektrolitok	3,86% -	peritoneális dializáló oldat
Cefoxitin 1 g HUMAN injekció	Human	cefoxitinum natricum	1 g	beta-lactam antibioticum
Cefoxitin 2 g HUMAN injekció	Human	cefoxitinum natricum	2 g	beta-lactam antibioticum
Capin 12,5 mg tabletta	Teva	captoprilum	12,5 mg	ACE gátló
Capin 25 mg tabletta	Teva	captoprilum	25 mg	ACE gátló
Capin 50 mg tabletta	Teva	captoprilum	50 mg	ACE gátló

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
Metoprolol-Stada 50 tabletta	Stada	metoprololium tartaricum	50 mg	béta-receptor blokkoló
Metoprolol-Stada 100 tabletta	Stada	metoprololium tartaricum	100 mg	béta-receptor blokkoló
Calcitonin Pharmavit 50NE injekció	Pharmavit	calcitoninum salmonis	50NE	calcium homeostasis gyógyszere
Calcitonin Pharmavit 100NE injekció	Pharmavit	calcitoninum salmonis	100NE	calcium homeostasis gyógyszere
Vincristin-Teva 1 mg/1 ml injekció	Teva	vincristinum	1 mg/1 ml	növényi alkaloida, daganatellenes szer
Vincristin-Teva 2 mg/2 ml injekció	Teva	vincristinum	2 mg/2 ml	növényi alkaloida, daganatellenes szer
Vincristin-Teva 5 mg/5 ml injekció	Teva	vincristinum	5 mg/5 ml	növényi alkaloida, daganatellenes szer
Rusedal tabletta	Byk	medazepamum	10 mg	anxiolyticum
Pirocam 20 mg/ml injekció	Merckle	piroxicamum	20 mg/ml	nem szteorid gyulladás- gátló szer
Pirocam 10 mg tabletta	Merckle	piroxicamum	10 mg	nem szteorid gyulladás- gátló szer
Pirocam 20 mg tabletta	Merckle	piroxicamum	20 mg	nem szteorid gyulladás- gátló szer
Pirocam 20 mg végbélkúp	Merckle	piroxicamum	20 mg	nem szteorid gyulladás- gátló szer
Tears Naturale II szemcsepp	Alcon	dextranum hypromellosum	15 mg 45 mg	műköny
Tears Naturale Free szemcsepp	Alcon	dextranum hypromellosum	0,6 mg/0,6 ml 1,8 mg/0,6 ml	műköny
Pharmatex hüvelytampon	Innothera	benzalkonium chloratum	0,06 g	lokális fogamzásgátló
Spiron 50 mg tabletta	Merckle	spironolactonum	50 mg	kálium visszatartó, vizelethajtó
Spiron 100 mg tabletta	Merckle	spironolactonum	100 mg	kálium visszatartó, vizelethajtó
Trileptal 300 mg tabletta	Novartis	oxcarbazepinum	300 mg	antiepilepticum
Trileptal 600 mg tabletta	Novartis	oxcarbazepinum	600 mg	antiepilepticum
Premarin 0,625 mg draszté	Wyeth-Lederle	conjugated estrogens	0,625 mg	hormonpótló, ösztrogén- hiányos állapot kezelésére
Premarin 1,25 mg draszté	Wyeth-Lederle	conjugated estrogens	1,25 mg	hormonpótló, ösztrogén- hiányos állapot kezelésére
Premella 2,5 mg draszté	Wyeth-Lederle	conjugated estrogens medroxyprogesteronum aceticum	0,625 mg 2,5 mg	hormonpótló, ösztrogén- hiányos állapot kezelésére
Premella 5 mg draszté	Wyeth-Lederle	conjugated estrogens medroxyprogesteronum aceticum	0,625 mg 5,0 mg	hormonpótló, ösztrogén- hiányos állapot kezelésére
Kalium 600 SR retard draszté	Novartis	kalium chloratum	600 mg	káliumhiány megelőzésére és kezelésére
Spitomin 5 mg tabletta	Egis	buspironium chloratum	5 mg	anxiolyticum
Spitomin 10 mg tabletta	Egis	buspironium chloratum	10 mg	anxiolyticum
Klimicin 300 mg kapszula	Lek	clindamycinum	300 mg	baktériumellenes szer, antibiotikum
Doxium OM 250 mg tabletta	OM Lab.	calcium dobesylicum	250 mg	retinopathia diabetica gyógyszere
Doxium OM 500 mg tabletta	OM Lab.	calcium dobesylicum	500 mg	retinopathia diabetica gyógyszere
Huma-Alprazol 0,25 mg tabletta	Humanpharma	alprazolamum	0,25 mg	anxiolyticum
Huma-Alprazol 0,5 mg tabletta	Humanpharma	alprazolamum	0,5 mg	anxiolyticum

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – a Népjóléti Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI Törzskönyvező Osztály
(1051 Budapest, Zrínyi u. 3.)

A Hungarian medical Association of America (HMAA) – az Amerikai Magyar Orvosszövetség – 1998. október 25–30. között tartja harmincadik, jubileumi tudományos symposiumát „Progress in Medicine – 30 years update” címmel. A program három témaköre:

1. Stress in basic science and clinical relation – tribute to dr. Hans Selye (Selye János volt az orvosszövetség első tiszteletbeli elnöke)

2. Actual questions in vascular and cardiac surgery

3. Multidisciplinary topics
Mintegy 60–65 előadásra számíthatunk. Az előadók nemzetközileg elismert kiváló kutatók és klinikusok.

A symposium helye hagyományosan Sarasota, Florida, Harley Sandcastle Szállóda.

Minden érdeklődő kollégát szeretettel várunk. Részletes felvilágosítás kapható: USA: HMAA P. O. Box 337, Buffalo N.Y. 14213

Fax: 00-1716-838-2837 Budapest: Dr. Sándor József; Tel.: 2-153-215

A symposiumra társasutazást szervez a zalaegerszegi AMI Tours, itt további felvilágosítás kapható dr. Selmečnyé B. Andrea irodavezetőtől. (Tel./Fax: 06-92-326-536).

Az International Gastrosurgical Club (IGSC) 1998. május 5-én megtartotta vezetőségválasztó és alapszabály-módosító közgyűlését. A korábbi vezetőség prof. dr. Faller József és prof. dr. Fehér János elnökök, prof. dr. Jakab Ferenc főtitkár beszámolójának elfogadása után lemondott. A közgyűlés titkos szavazással prof. dr. Kiss János és prof. dr. Tulassay Zsolt egyetemi tanárokat választotta meg társelnökként. A főtitkári funkciót prof. dr. Jakab Ferencet, titkárrá Brázda Edgárt választották. A titkárság vezetője Törteli Éva, a Magyar Tagozat pénztárosa Kincses Katalin közigazdász, jogi képviselő dr. Toronyi Tímea nemzetközi jogász. A tagsági hozzájárulás évente 2000,- Ft.

Ismételten megszervezésre kerül a Fenyőhaszti-Hatvan IGSC Magyar Tagozati tudományos ülése.

Időpont: 1998. november 12.

A fő témák:

1. A krónikus hepatitisek (prof. dr. Fehér János)
2. Prevenció a gyógyításban. Májkárosodás mint kockázati tényező a sebészeti gyakorlatban (prof. dr. Jakab Ferenc)
3. Gastroesophagealis reflux betegség multidisciplinális megközelítése (dr. Popovits József)

Bővebb információ: dr. Popovits József főorvos.

Pályázati felhívás!

Az Ormos Egészségügyi Alapítvány pályázatot ír ki egészségügyi intézmények (rendelőintézetek, kórházak, szociális intézmények) számára.

1. Pályázat célja: egészségügyi intézmények támogatása számítógépes hálózat tervezéséhez, illetve annak kiépítéséhez.

2. Pályázati feltételek: a támogatást igénybevevő intézményeknek rendelkezniük kell annyi lokális számítógéppel, mely indokoltá teszi a hálózat kiépítést.

3. Támogatás mértéke: maximum 4 mFt.

Az Ormos Egészségügyi Alapítvány által kiírt pályázattal kapcsolatban további információk, illetve jelentkezési kérdőívek az alábbi címen és telefonszámon igényelhetők: Ormos Egészségügyi Alapítvány 1184 Budapest, Hengersor u. 73. Tel.: 295-5963 (Nagy Enikő).

A jelentkezési kérdőív beküldési határideje: 1998. szeptember 30

Az 1996. december 19-én alakult Magyar Önkéntes Egészségpénztárak Szövetsége hagyományait folytatva 1998. október 1–3. között kívánja megrendezni a II. Nemzetközi Egészségpénztár Konferenciát.

A szervezők tervei között szerepel a magán egészségpénztárak (managed care) működésének minél jobb megismertetése, ezért a konferenciára neves amerikai és magyar szakembereket hívnak meg.

A konferencia célja a magyar egészségügy reformjának segítése a külföldi kedvező tapasztalatok alapján.

Részletes információt dr. Lukács Marianna a MÖESZ elnöke ad. Tel.: 301-6340.

Levelezési cím: Magyar Önkéntes Egészségpénztárak Szövetsége 1054 Budapest, Vadász u. 23–25.

A Tündérhegyi Pszichoterápiás Osztály, mint akkreditált klinikai képzőhely pszichoterapeuta szakvizsgára felkészítő képzést indít 1998 őszétől orvosok és pszichológusok számára.

A) 1 éves, a propedeutikai fázis elméleti és gyakorlati követelményeit tartalmazó tanfolyam. Betekintést nyújt a főbb pszichoterápiás irányzatok elméleti és módszertani alapjaitól kezdve a feltérő pszichoterápiás irányú kivizsgálás gyakorlatába.

B) 2 éves, a klinikai fázis elméleti és gyakorlati követelményeit tartalmazó tanfolyam. A tematika tartalmazza a pszichopatológia-, a pszichodinamika- és a feltérő pszichoterápiák alapismeretét. A tanfolyam egyben pszichoanalitikus szemléletű rövid pszichoterápiára készít fel és a vonatkozó módszerspecifikus egyesületi keretek között önismerteti terápiával, szupervízióval és további elméleti képzéssel módszer-specifikus képzéssel is kiegészíthető.

A két tanfolyam külön-külön, vagy együtt is választható. A képzés kététhetente, pénteki napokon 10–15 óra között zajlik előadások, szemináriumok és esetmegbeszélő csoportok formájában, évente vizsgával zárul. A tanfolyam önköltséges. Képzők: Harmatta János dr. (a képzés vezetője), Bagotai Tamás, Benkő Andrea, Bokor László dr., Halász Anna dr., Mészáros Judit dr., Soós Nóra dr. és meghívott előadók.

Helyszín: az OPNI. Tündérhegyi Pszichoterápiás Osztály, 1121 Bp., Szilassy út 6. Jelentkezés levélben: Harmatta János dr., 1121 Bp., Szilassy út 6., Tel.: 200-8719.

Orvosi rendelőnek kiadó lipótvárosi napfényes, déli fekvésű, parkra nyíló, erkélyes 8 m²-es helyiség + kis váró. Érd.: 332-4450, 389-0793.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

A Fővárosi Önkormányzat Csepeli Weiss Manfréd Kórháza pályázatot hirdet az alábbi munkakörök betöltésére.

– Röntgen Osztály: – osztályvezető főorvos

Feltétel: – általános orvosi diploma,

– szakirányú szakvizsga,

– 10 éves vezetői gyakorlat,

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Határidő: megjelenéstől számított 30 nap, az állás az elbírálás után azonnal betölthető.

Pályázathoz csatolandók:

– részletes szakmai önéletrajz,

– képesítést igazoló okirat másolata,

– OONY igazolvány és

– MOK tagsági igazolvány másolata,

– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

– radiológus szakorvos

Feltétel: – általános orvosi diploma

– szakirányú szakvizsga.

Bérezés: Kjt. alapján, megegyezés szerint.

Pályázathoz csatolandók:

– szakmai önéletrajz,

– képesítést igazoló okirat másolata,

– OONY igazolvány másolata,

– MOK tagsági igazolvány másolata,

– 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány.

Jelentkezni lehet: Dr. Kollár Zoltán főigazgatónál. Tel.: 276-7443, 276-1767.

Az MH Központi Honvédkórház főigazgatója felvételre keres krízisintervencióval, pszichoszomatikával és addictológiával foglalkozó osztályára pszichiáter szakorvost és külső helyettesi szerződéssel pszichológust.

Az állásokat nyugdíjas is betöltheti.

Bérezés: megegyezés szerint.

Jelentkezni lehet személyesen a Humán Osztályon, érdeklődni dr. Bognár László ov. főorvosnál (tel.: 270-0611/10-71).

Cím: 1134 Budapest, Róbert K. krt. 44.

MÁV Kórház – Budapest (1062 Podmaniczky u. 111.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet gazdasági-főigazgató helyettesi állás betöltésére.

Pályázati feltételek:

– felsőfokú pénzügyi, vagy számviteli szakké-

pesítés, ideértve a gazdasági felsőoktatásban szerzett oklevelet is

– legalább 3 éves szakmai-vezetői gyakorlat

– büntetlen előélet.

Előnyt jelent:

– egészségügyben szerzett gazdasági szakmai

gyakorlat, vasútegészségügyben jártasság

– egészségügyi menedzseri szakképesítés

– angol vagy német vagy francia nyelvismeret.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

– pályázati kérelem,

– részletes önéletrajz, eddigi szakmai, vezetői

munkájának ismertetése

– a kórház gazdálkodására vonatkozó elképzelések.

A pályázathoz csatolni kell:

– egyetemi, felsőfokú szakképesítést tanúsító

okirat, hiteles másolatát

– érvényes, 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt.

Bérezés: megegyezés szerint.

Juttatások: vasúti kedvezmény.

A pályázatokat a MÁV Kórház – Budapest főigazgató főorvosához kell benyújtani.

A pályázatok benyújtásának határideje: a megjelenést követő 30 nap.

Az állás az elbírálás után betölthető.

Kamuti Jenő dr.
főig. főorv.

viskaldix®
tabletta pindolol+clopamid

**A gondos választás a középkorú és
idős hypertóniás betegek kezelésében.**

**Béta blokkoló és diureticum
egy készítményben.**

A Novartis licence alapján gyártja és forgalmazza:
EGIS Gyógyszergyár Rt.



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel :260-2282 fax: 265 -2192

További információ:

OGYI eng. szám: 3459/56/83
EGIS dok. szám: 3819/4

Seidel-Ball-Dains-Benedict: Fizikális vizsgálati kézikönyv

Az amerikai szerzők által írt könyv röviden, de mindenre kiterjedően ismerteti a napi orvosi gyakorlatban nélkülözhetetlen fizikális vizsgálatokat; az anamnézis felvételét, az egyes szervrendszerek, testtájak vizsgálatát, az eljárásokat és módszereket, a tetőtől talpig vizsgálat részletes menetét. Támpontokat nyújt a differenciáldiagnosztikához, valamint minta-dokumentációt közöl az egyes szervrendszerek vizsgálati leírásához.

Közel kétszáz, többnyire színes illusztráció és harminc táblázat segíti az olvasót a leírtak könnyebb megértésében. A könyv segítséget nyújt a medikusoknak, pályakezdőknek és azon gyakorló orvosoknak, akik a kissé elgépiesedett diagnosztika korában is fontosnak tartják a fizikális vizsgálatok eredményeinek felhasználását a betegek gyógyításában.

Ára: 2900,- Ft

A könyv kapható az orvosi szakkönyvesboltokban és a kiadónál.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László u. 36.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer



Oldi Fúzió H&F

Orvosi Táskák
Szaküzlet

Gyártás és Forgalmazás

Cím: 1074 Budapest,

Szövetség u. 5-7.

Tel.: 322-78-08



Forgalmazók: 2M MARGIT-MED 1027 BP. II. Margit krt. 38. Tel.: 212-5553 • 2M MOHÁCS-MED 7700 Mohács, Jókai u. 2. Tel.: 06-69-322-312/12 m.
2M MARKET-MED 4400 Nyíregyháza, Dózsa Gy. u. 7. Tel.: 06-42-417-900 • BABÓ Bt. (utazó) 06-30-771-274

OH-QUIZ

A LXXVI. sorozat megoldásai:

1 : D, 2 : D, 3 : C, 4 : C, 5 : E, 6 : C, 7 : A, 8 : E, 9 : D, 10 : E

Indoklások:

LXXVI/1. D. Akut pancreatitisben súlyos prognózt jelent a vércukorszint és a szérum LDH emelkedése, a hematokrit érték csökkenése és az alacsony (7 mg% alatti) szérum Ca-szint. A magas szérum Ca nem utal rossz prognózisra.

LXXVI/2. D. Zollinger-Ellison-szindrómában nem jellemző az antrális G-sejt hyperplasia.

LXXVI/3. C. Nem bizonyított, hogy az anti-delta antitest védelmet nyújtana a HDV infekcióval szemben.

LXXVI/4. C. A bárium kontrasztanyag a diverticulumból csak perforáció esetén lép ki, egyébként nem.

LXXVI/5. E. A rectum villosus adenomája nem gyakori oka a haematochesiának.

LXXVI/6. C. A dohányzás a pancreasrák fokozott kockázatát jelenti!

LXXVI/7. A. A korai szexuális élet, a korai terhesség nem társul az emlőrák fokozott kockázatával.

LXXVI/8. E. A felsoroltak mind érvényesek ITP-re.

LXXVI/9. D. Hodgkin-kórban nem jellemző a súlyos bakteriális infekciók előfordulása, azonban krónikus toxoplasma infekció (magas toxoplasma antitest titer!) régóta megfigyelt kísérőjelensége a betegségnek.

LXXVI/10. E. Mindegyik felsorolt immunológiai eltérés előfordulhat CLL-ben.

Instrukció: minden kérdés esetén öt (vagy négy) válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

LXXVII/1. A polycystás vesére érvényes állítás, KIVÉVE:

- A. májfibrosissal társul
- B. autosomalis dominans úton öröklődik
- C. az esetek 10%-ában agyi aneurysma is észlelhető
- D. a tünetek a negyedik évtizedben kezdődnek, majd a veseelégtelenség miatt a hemodialízis vagy a transzplantáció az ötödik évtizedben válik szükségessé
- E. ez a leggyakoribb örökletes vesebetegség felnőtt korban

LXXVII/2. A cystás fibrosisra érvényes, KIVÉVE:

- A. jellemzők az ismételt pulmonalis infekciók, a malabsorptio és az intussusceptio miatti bélelzáródás fokozott kockázata
- B. a veríték emelkedett Na és/vagy klorid koncentrációja fontos a diagnózisban
- C. a praenatalis diagnózis könnyen lehetséges minden fokozott kockázatnak kitett egyénben a 7. kromoszóma hosszú karján lévő genetikai markerek és a cystás fibrosis gén kapcsolata alapján
- D. a betegségben megnövekedett mortalitás a pulmonalis infekciókkal és a következményes cor pulmonaléval kapcsolatos

LXXVII/3. Thalassaemiára jellemző, KIVÉVE:

- A. a géndeletio gyakoribb béta-thalassaemiában mint alfa-thalassaemiában
- B. a béta-thalassaemiát pontmutáció okozhatja, amely a globin transcriptio idő előtti befejeződéséhez vezet
- C. olyan pontmutáció is előfordulhat, amely a precursor globin mRNS defectiv kivágását („splicing”-jét) okozza
- D. az egyenlőtlen („unbalanced”) láncszintézis inefektív erythropoesist eredményez

LXXVII/4. A köszvényre érvényes állítás, KIVÉVE:

- A. nátrium-urát kristályok a synovialis folyadék leukocytáiban
- B. a betegek többségének normális a vizelettel való húgysav-kiválasztása
- C. az arthritis prevalenciája korrelál a szérum húgysav szinttel, a nephrolithiasis előfordulása azonban nem
- D. a nephropathiát nemcsak a társuló nephrolithiasis okozza a köszvényben
- E. a vizelet aciditása hajlamosít nephrolithiasisra köszvény esetén

LXXVII/5. A súlyos kombinált immundeficienciára (SCID) jellemző:

- A. ekzemával és thrombocytopeniás purpurával társul
- B. autosomalis dominans úton öröklődik
- C. a havonta gamma-globulin injekcióval kezelt betegek immunstátusa teljesen normalizálódik
- D. az ilyen betegek 30%-ában adenzin-deamináz hiány észlelhető
- E. az adenzin deamináz deficiens betegek 30%-ának SCID-je van

LXXVII/6. A Wilson-kórra érvényes állítás, KIVÉVE:

- A. a penicillamin a betegség elfogadott terápiája
- B. autosomalis recessiv az öröklődésmenete
- C. bár a májbetegség gyakori, a kezdete ritkán akut
- D. a leggyakoribb neurológiai tünetek a koordinációs és a mozgászavarok

LXXVII/7. Az akut intermittáló porphyriára jellemző, KIVÉVE:

- A. autosomalis dominans úton öröklődik
- B. a biokémiai defektus porfobilinogen-deamináz hiányt eredményez
- C. a hasi fájdalom rendszerint az első tünet
- D. az enzimdefektus miatt fokozott a betegek porfobilinogen excretiója

LXXVII/8. A xeroderma pigmentosumra érvényes, KIVÉVE:

- A. az ilyen betegek között gyakoribb a napfény-indukálta bőrmalignomák előfordulása
- B. a heterozygoták tünetmentesek
- C. a betegek egy genetikailag elkülöníthető csoportjában neurológiai rendellenességek fejlődnek ki
- D. az alap rendellenesség a DNS túlérzékenysége az UV- okozta károsodásra
- E. a fotofóbia általános már a betegség korai szakában

LXXVII/9. A homozygota alfa-1 antitripszin-hiányra érvényes, KIVÉVE:

- A. lényeges abnormalitás a májban a protein excretio zavara
- B. a betegek többségében emphysema alakul ki
- C. neonatalis hepatitiszsel járhat
- D. súlyos betegekben is normális lehet a szérumprotein-szint

LXXVII/10. Haemochromatosisra érvényes:

- A. a heterozygoták frekvenciája 8–13% közötti
- B. a hypogonadismust a gonadotropin secretio károsodása okozza haemochromatosisban
- C. a diabetes mellitus gyakori kísérő betegség
- D. különösen magas a hepatocellularis rák kockázata a haemochromatosis okozta cirrhosisban
- E. mind igaz

A megfjtések beküldési határideje 1998. augusztus 15.

(A megfjtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.

Hungarian Medical Journal

August 9., 1998. Volume 139. No. 32.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Conceptional change in care, diagnosis and treatment of sleep apnea syndrome

Köves, P. 1891

CLINICOPATHOLOGICAL ARTICLES

Importance of histopathological assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. Preliminary results

Cserni, G., Boross, G., Baltás, B. 1899

ORIGINAL ARTICLES

Analysis of cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis

Seres, E., Bencsik, K., Rajda, C., Vécsei, L. 1905

ACTUAL QUESTIONS

Chlamydia pneumoniae infection in patients with myocardial infarction and angina pectoris

Erdei, A., Simon, Gy., Hovanecz, K. 1909

SYNDROMES

Kearns-Sayre-syndrome

Hertelendy, A., Szigeti, Z., Reichard, L., Marek, P., Sápi, Z. 1913

HORUS

István Apáthy and the neurofibrils

Csillik, B. 1917

Medical Society in Debrecen

Szállási, Á. 1920

IN MEMORIAM

László Branyiczky M. D.

Szőnyi, M. 1923

FROM THE LITERATURE

NEWS

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt. Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft, félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 32. szám – 1998. augusztus 9.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr., Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr., Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr. és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart), M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg), P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr. (New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam), N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr. (Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest), J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), K. Tsuji dr. (Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

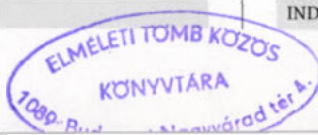
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5002

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



viskaldix[®]
tabletta pindolol+clopamid

**A gondos választás a középkorú és
idős hypertóniás betegek kezelésében.**

**Béta blokkoló és diureticum
egy készítményben.**

A Novartis licence alapján gyártja és forgalmazza:
EGIS Gyógyszergyár Rt.



EGIS Gyógyszergyár Rt.

Termék Osztály

tel.: 260-2282 fax: 265 -2192

További információ:

OGYI eng. szám: 3459/56/83
EGIS dok. szám: 3819/4

Szemléletváltás az alvási apnoe szindróma ellátásában, diagnosztikájában és kezelésében

Köves Péter dr.

Magyar Honvédség Központi Honvédkórház, Budapest, Neurológia (Budai Részleg), Alvásdiagnosztikai és Terápiás Központ (osztályvezető főorvos: Köves Péter dr.)

Az alvási apnoe szindróma az átlagnépesség 4%-ában jelentkező, kaszkádszerű, progresszív dinamikával jellemzett megbetegedés. Gyakorisága, jellemző tünetei és más fontos kórképekben kifejtett oki, illetve precipitáló szerepe révén egyértelműen népegészségügyi jelentőségű. Időben történő felismerése és eredményes kezelése speciális elméleti és technikai tényezők mellett olyan folyamatosan működő szűrő-gondozó rendszert igényel, mely az alapellátásban dolgozó háziorvosokra és a kórképre szakosodott diagnosztikus és terápiás központokra épül. Egy ilyen hatékony rendszerben a szűrés, a gondozás, a kezelés, a továbbképzés és az ismeretterjesztés egységet képez. A lépcsőzetes diagnosztika részeként az alapszűrésnek, előszűrésnek és a speciális szakellátásnak megfelelő területi elosztásában kell fejlődnie, a szakellátásban részt vevő szakorvosok között újszerűen szervezett együttműködésnek kell kialakulnia. A referátum röviden összegzi az alvási apnoe-ra vonatkozó klinikai ismereteket, majd egy ilyen, a nemzetközi és hazai tapasztalatokra épülő, a hazai egészségügyi ellátás felépítését is figyelembe vevő ellátási protokollt ismertet.

Kulcsszavak: alvási apnoe, hatékony ellátás, cardio- és cerebrovasculáris kórképek, hypertonia, baleset, dementia

Conceptional change in care, diagnosis and treatment of sleep apnea syndrome. Sleep apnea syndrome occurs in 4% of the general population. Due to its incidence, clinical symptoms and its causal or precipitating roles in other diseases, sleep apnea represents a real public health problem. Its early identification and its adequate treatment require a continuously functioning system of screening and care based on the family doctors and the therapeutic centres. The efficacy of such a system consist of following factors: integrated action in screening, care, treatment, postgraduate and health education, suitable regional distribution of basic screening and specialized care and a new type of cooperation among specialists working together in specialized care. The aim of this paper is to present an effective system for its management relying on both the international know-how and the experience obtained in Hungary, which has been adjusted to the structure of the Hungarian Health Service.

Key words: sleep apnea, effective care, cerebrovascular diseases, hypertony, accidents, dementia

A szerkesztőség fekérsére írt tanulmány

A referátum a szerző által összeállított, a Fül-orr-gégészeti, Neurológiai és Pulmonológiai Szakmai Kollégiumok által jóváhagyott ellátási protokoll alapján készült

Rövidítések: AHI = (apnoe/hypopnoe index) az apnoék és hypopnoék alvásóránkénti együttes száma; BiPAP = (bilevel positive airway pressure) a be- és kilégzés igényeinek megfelelő terápiás nyomást biztosító légsín terápiás készülék; BMI = (body mass index) testtömegindex; CA = (central apnoea) a légzés központi szabályozásának gyengeségén alapuló 10 szekundumot meghaladó tartamú légzésszünet; CPAP = (continuous positive airway pressure) folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító légsín terápiás készülék; DPAP = (demand positive airway pressure) a légzés igényeihez folyamatosan alkalmazkodó légsín terápiás készülék; EEG = elektroencephalographia; EMG = electromyogram; EOG = electrooculogram; MSLT = (multiplex sleep latency test) az elalvás gyorsaságának ismételt mérése elektrofiziológiai módszerrel, standard feltételek mellett; NCI = (neck circumference index) nyakkörfogat index; OSAS = (obstructive sleep apnea syndrome) (obstruktív alvási apnoe szindróma, alvásfüggő horkolás - légzés-megakadás szindróma) a felső légút alvászati ismétlődő elzáródása következtében kialakuló, 10 szekundumnál hosszabb, kórosan magas számú (alvásóránként 5-nél több) légzésszünetek társulása a jellemző panaszokkal és klinikai tünetekkel; PSG = polyszomnográfia; UARS = (upper airway resistance syndrome) (fokozott) felsőlégúti ellenállás szindróma

Az alvási apnoe (sleep apnea syndrome = SAS, obstructive sleep apnea syndrome = OSAS) tünetegyüttese altatomosan kialakuló, progresszív, kaszkádszerű dinamikát mutató súlyos megbetegedés, amely jelentős populációt érint. Szerepe kiemelkedő a cardiovascularis és cerebrovasculáris kórképek, a hypertonia, valamint a dementia epidemiológiájában, illetve a közlekedési, munkahelyi balesetek számának növekedésében.

Megértéséhez speciális alvás-, keringés- és légzésélet-tani, illetve -patológiai ismeretek szükségesek. Idejében történő felismerése és gyógyítása pedig sajátos alvásdiagnosztikai módszerek mellett, egyrészt az alap- és szakellátás között, másrészt a szakellátáson belül a különböző diszciplínák (neurológia, tüdőgyógyászat, pszichiátria, fül-orr-gégészet, gyermekgyógyászat, kardiológia, belgyógyászat) között kialakuló konszenzusokat, újszerű kapcsolati rendszert igényel.

Az OSAS betegek többségét ma még a következményekkel más-más szakmák kezelik, elszalasztva a megfelelő és időben történő eredményes kezelés, valamint a megelőzés lehetőségét. Az OSAS korai diagnózisa jelentős költséget takaríthat meg az egészségügyben, nem

beszélve arról, hogy mit jelent ez az érintett betegek számára, akiknek állapota nem romlik tovább, életkilátásaik javulnak. Ezért fontos, hogy a magyar orvostársadalom és az országos egészségügyi ellátás döntéshozói felismerjék e megbetegedéscsoport jelentőségét, megfelelő szintű ellátását pedig építsék be a komplex egészségvédelmi programokba.

A referátum az OSAS eredményes ellátásának szakmai, szervezeti kérdéseit, a patomechanizmus és a klinikai tünetek felismert összefüggéseit foglalja össze a nemzetközi kutatási eredmények, illetve az eddig összegyűlt hazai tapasztalatok alapján.

Az OSAS népegészségügyi jelentősége, korszerű ellátásának cost-benefit vonatkozásai

Morbiditását, mortalitását és interdiszciplináris hatásait tekintve az OSAS a legjelentősebb alvászavar. Ma már korrekt adatokkal bizonyítható, hogy az össznépeség 2–4%-ában megtalálhatók a megbetegedés minimális klinikai kritériumai (36). A 40–60 éves férfiak között már 10, a 60 év felettiek között 30–40%-ban fordul elő, 60%-ban áll terápiarezisztens hypertonia mögött, a cardio- és cerebrovascularis halálozás, valamint az elalvásos (közúti, munkahelyi) balesetek esélyét 7–10-szeresére növeli. Felelős a korai mentális deficit tünetek (dementia) egy részének kialakulásáért is. A betegek munkájukat, állásukat elvesztik, családi életük felbomlik. A súlyos következmények ellenére a kórképet gyakran nem ismerik fel. A beteg, a család, de még a kezelőorvos sincs tudatában az alvászavar, a panaszok és a klinikai tünetek közötti kapcsolat jelentőségének (16, 17, 29, 31). A közepes és súlyos kezeletlen OSAS betegek esetében a kumulatív túlélés (ezen belül a produktív, munkaképes élet tartama is) a betegség felfedezésétől számított 5 év múlva $1/3$ -dal, 7 év múlva közel 40%-kal csökken. Ez az enyhe, kezdeti OSAS betegek esetében még nem mutatható ki (18). Az alvási apnoe pontosan abban a 40 és 60 év közötti férfipopulációban a leggyakoribb, amelynek várható élettartama hazánkban egyedülálló módon nem növekszik az utóbbi években, ahol a cerebrovascularis halálok az első, a cerebrovascularis a negyedik, a balesetek a hatodik helyen szerepelnek (6).

Magyarországon 180–200 000-re tehető az OSAS enyhe, kezdeti, még könnyen kezelhető, illetve megelőzhető formájában, 100–120 000-re a közepes-súlyos OSAS-ban szenvedők száma. Utóbbiak közül kb. 30 000 beteg súlyos állapotban van, sürgős beavatkozást, specifikus kezelést és gondozást igényel (3, 23).

Az OSAS megfelelő eredményességű szűrése és ellátása – a szakmai szempontokon túlmenően – jelentős megtakarítást jelent mind az államháztartás, mind az egészségügy számára: Bajorországban a gépkocsivezetők rendszeres OSAS szűrése 30%-ra csökkentette az elalvások balesetek számát. Ezek a balesetek az USA-ban évente 45 milliárd dollár kárt okoznak (1, 2, 19).

Egy kanadai felmérés szerint az OSAS kimutatása előtti 3 évben 97 hypertoniás OSAS beteg kórházi és rendelőintézeti kezelésének költségei 200 000 dollárral múlták felül az OSAS-ban nem szenvedő betegek ke-

zelésének költségeit (18). Az USA-ban a kezeletlen OSAS egészségügyi ellátást terhelő kumulatív költsége 2 milliárd dollárra rúg (28). Az eddig egyetlen, 3200, 40 és 60 év közötti férfira kiterjedő hazai szűrés adatai szintén arra utalnak, hogy az OSAS betegek kórházi kezelésének, szakorvosi vizsgálatainak száma, kórházi kezelésének tartama kétszerese a hypertoniás, de OSAS negatív betegekének, ráadásul eredményességük is korlátozott. Az OSAS megfelelő szervezettségű rendszerbe történő ellátásakor ezzel szemben az intézeti ellátást igénylő betegek kórházi tartózkodása átlagos körülmények között 3–5 nap (14, 25, 33) (1. táblázat).

1. táblázat: Az obstruktív alvási apnoe korszerű ellátásának várható eredményei

1. Az egészségi kockázat csökkentése az akut és krónikus cardio- és cerebrovascularis kórképek, korai mentális deficit tünetek, balesetek egy részének megelőzése révén
2. A várható (produktív) élettartam növekedése különösen a 40 és 60 év közötti férfiak kiemelkedően veszélyeztetett csoportjában
3. Az egészségügyi ráfordítások csökkentése
 - a kezdeti stádiumban lévő személyek kezelése révén: egyszerűbb terápiás eljárások alkalmazhatók, megelőzhető a kórkép progressziója
 - a közepes, illetve súlyos betegek kiemelése révén: megelőzhető a fatális következmények, csökkennek az akut esetek kórházi kezelésének költségei, illetve az egyéb kórházi ráfordítások
 - az OSAS gyakoriságával arányos számú korai rokkantság megelőzése révén: csökkent a táppénzigény, növekszik a járulékfizető aktív keresők száma, hosszabb a produktív életszakasz

Az OSAS patomechanizmusa

Az obstruktív alvási apnoe legmegfelelőbb magyar elnevezése alvásfüggő horkolás-légzésmegakadás (vagy horkolás-garatelzáródás) tünetcsoport lehetne. Lényege, hogy kizárólag alvás alatt, – elsősorban a felső légutakat, szervi, funkcionális és egyéb kóros szűkületei, valamint a légzés központi idegi szabályozásának gyengesége révén – a szájgarat legtöbbször a lágyszájpad és/vagy a nyelvgyök magasságában – 10 másodpercet meghaladó időtartamra elzáródik. Ennek következtében a fiziológiásnál hosszabb és gyakoribb (alvásóránként több, mint 5) légzésmegállások lépnek fel.

Az alvás közben jelentkező légzési rendellenességeket akkor vesszük kórosnak, ha tartamuk a 10 szekundumot meghaladja, ha az apnoék száma (apnoe index = AI) alvásóránként 5, vagy annál nagyobb, illetve együttes számuk (légzésvárat index, apnoe-hypopnoe index = AHI vagy RDI) alvásóránként meghaladja a 10-et.

Apnoe esetén a légvételekben teljes szünet áll be. Az obstruktív formánál a légvételi szünet alatt egyre erőteljesebb, a felső légutak obstrukciót és/vagy szűkületet legyőzni igyekvő mellkasi (és hasi) légzőmozgások jelennek meg, egészen a garatelzáródás megoldódásáig (légzési effort). A centrális típusban a két paraméter egy időben változik. A két típus kapcsolódhat is, rendszerint centrális, obstruktív sorrendben. Hypopnoeról akkor beszélhetünk, ha a légvételek amplitúdója a fiziológiás kitérések átlagának 50%-a alá csökken.

Az OSAS patomechanizmusában három egymáshoz kapcsolódó, egymást átfedő folyamatsor vezet az akut, illetve kezelés hiányában fokozatosan kialakuló krónikus tünetek kialakulásához (4, 9, 17, 34).

A szájgarat alvás alatti ismétlődő beszűkülése, illetve elzáródása

A szájgaratban belégzéskor a Venturi-effektus és a Bernoulli-törvény érvényesül: minél szűkebb a légúti keresztmetszet, annál jelentősebb a légárammal szembeni ellenállás, nagyobb a szükséges belégző izommunka, növekszik a beáramló levegő sebessége. Utóbbival viszont együtt nő a garatfalra gyakorolt, a keresztmetszetet tovább szűkítő szívóerő. E két fizikai folyamat circulus vitiosusát több tényező segíti elő az OSAS betegekben (11).

A harántcsíkolt izmok tónusa – így a szájgarat falát képező izmok tónusa is – az elalvás során fokozatosan csökken, az alvás REM fázisában gyakorlatilag izomatonnia alakul ki. Ez a változás azonban nem érinti a rekeszizom működését, melynek aktivitása a REM fázis idején némileg növekszik is. A belégző izmok aktivitása és a szájgaratot nyitva tartó izmok aktivitása közötti egyensúly felbomlik, utóbbiak az ébrenléthez képest kevésbé képesek ellenállni a beáramló (negatív nyomású) levegő szívó hatásának. A garat egyes képletei (lágyszájpad, uvula, nyelvgyök, laza garatfal) kezdetben rezgésbe jönnek (horkolás), majd egymáshoz közelítenek, a garatát-mérő beszűkül.

Az OSAS betegek esetében azokat a sajátosságokat is felismerték, melyek a garatot nyitva tartó izmok (különösen a nyelvet rögzítő m. genioglossus) alvás alatti beidegzésében nyilvánulnak meg, s egyrészt a kóros horkoláshoz, másrészt a garat elzáródásához vezetnek. Normálisan az izom tónusa „előre felkészülve” a várható fizikai megterhelésre, már a belégzést megelőzően meg-növekszik. OSAS betegekben ez a jelenség csak késve, fragmentáltan, gyengült intenzitással észlelhető, nem ritkán hiányozhat is (21).

Számos olyan anatómiai, craniofacialis eltérést (nagy nyelv, hypertrophiás lágyszájpad, nagy nyelvcsap, kis állkapocs, retrognathia, mélyen álló nyelvcsont), alkati sajátosságot (obesitas), kóros állapotot (hypothyreosis, hyperthyreosis, nagy tonsillák), öröklődő kórképet (Caffey-kór, Hunter-Hurler-szindróma, Down-Crouson-kór, Paeder-Willi-szindróma) átmeneti állapotot (altató és nyugtató, antihisztamin, alkoholhatás) találunk, melyek a garatmérőt szűkítik, illetve a garatfal rugalmasságát és fiziológias működését megőrző reflexek érvényesülését különböző utakon gátolják (7, 17, 28).

Az elzárt garat mellett történő erőltetett belégzés (a repetitív Müller-manőver) hemodinamikai következményei

A Müller-manőver extrém mértékig fokozódó negatív mellúri nyomással jár. Ennek révén rohamosan fokozódik a jobb pitvar és kamra telődése, a pitvari és a kamrai septum balra tolódik, a kis vékörben stasis, kóros nyomásemelkedés alakul ki, a bal kamra által kibocsátott vérmenyiség drámaian csökken, a pulzus átvezetési idő megnyúlik (30). A jobb pitvar feszülése natriureticus és digitális-hoz hasonló hatású hormonok termelődését

indukálja, ami nycturiához, a valós hypervolaemia hiányában reggelre jelentős hypovolaemiához, hemokoncentrációhoz, illetve az artériák átmérőjének csökkenéséhez vezethet (12).

Kezeletlen betegeknél ez a hormonális mechanizmus idővel kimerül, s egyik jelentős oka annak, hogy a nagyvérköri hypertonia stabilizálódik. A jobb szívfél tartós megterhelése cor pulmonalehoz vezet (22).

A hypoxia (és hypercapnia) által kiváltott sympathicotoniás (neurohormonális) ébredési reakciók

Az artériás vér 90%-os O₂ szaturáció alá csökkenő telítettsége, ami 70 Hgmm parciális nyomásnak felel meg, átmeneti bradycardia után vérnyomás-emelkedéssel, tachycardiával, noradrenalin kibocsátással járó ébredési reakciót indukál. Ezt a reakciót jelentősen fokozza a CO₂ parciális nyomásának emelkedése a vérben, illetve a garatfalban, pleurában elhelyezkedő, a légút beszűkülésének, elzáródásának tényéről informáló mechanoreceptorok fokozódó aktivitása. A vészreakció eredményeképpen az ébredéssel együtt az izomtónus visszatér, az elzáródás a következő alvás mélyülésig megszűnik, ennek azonban igen nagy ára van.

Akut következményként a bradycardia idején veszélyes pitvar-kamrai átvezetési zavar, kamrai ritmuszavar, illetve 4 másodpercet jelentősen meghaladó asystolia aktiválódhat, a szélsőségesen ingadozó szívfrekvencia a myocardium vérellátását veszélyezteti (27). Az apnoék alatt az agy rendkívül védett vérellátása is zavart szenved, a koponyaúri nyomás megnövekszik. Az agyi vérellátás alkalmazkodóképessége, volumene csökken (10, 29). A provokált és többnyire részleges ébredések következtében az OSAS beteg alvása felszínes és fragmentált lesz. A lassú hullámú alvás regeneráció s restauráció szempontjából igen fontos mély fázisainak gyakorlati hiánya és az álmfázis redukálódása következtében napközben mind kifejezettebb figyelem- és memória-zavar, valamint kóros alváskészletet lép fel (8, 15).

Kezeletlen OSAS betegben aztán az idő során stabilizálódik a szimpatikus tónus, állandóvá válhat a kis- és nagyvérköri hypertonia, az alvót lényegében megmentő reakció ingerküszöbe megemelkedik, az apnoék mind hosszabbak és károsabbak lesznek. A vörösvérsejtszám növekszik, cor pulmonale, szívelégtelenség alakul ki, az agyi vérellátás autoregulációjának kimerülésével ischaemiás stroke léphet fel, a szellemi teljesítmény hanyatlik. Csökken a szövetek inzulinérzékenysége, az alvás alatti szomatotrop hormoncsúcs eltűnik, a tesztoszteron szint csökken (5, 9).

Az obstruktív alvási apnoe jellemző klinikai tünetei és a differenciáldiagnosztikai szempontból fontos kórképek

Az obstruktív alvási apnoe klinikai tünetei

Az OSAS-ra tünetegyüttes jellemző, melynek elemei különböző gyakorisággal és kombinációban, az idő során mind nagyobb számban jelentkeznek a betegekben. Diagnosztikus értékük és gyakoriságuk alapján kardinális, gyakran, illetve ritkábban előforduló tüneteket, a beteg sú-

2. táblázat: Az obstruktív alvási apnoe jellemző klinikai tünetei

Kardinális tünetek:	fokozott napközbeni aluszékonyság, hangos, egyenetlen (apnoékkal megszakított) horkolás, nyugtalan alvás
Gyakran előforduló tünetek:	durva „fuldokló” végtag- és törzsmozgások alvás alatt, nycturia, kognitív deficittünetek, ingerlékenység, személyiségváltozás, teljesítménycsökkenés, depresszióra való hajlam, reggeli tompultság, fejfájás, szájszárazság, kialvatlanság
Ritkábban jelentkező tünetek:	csökkent libidó, impotencia, csökkent alkoholtolerancia, éjszakai izzadás, enuresis, testsúlynövekedés
Jellemző kórképvonatok:	hypertonia, ischaemiás szív- és központi idegrendszeri kórképek, szívritmuszavarok (különösen alvás alatt), cor pulmonale, globális szívégtelenség (különösen ismeretlen eredettel), polyglobulia, hyper- és hypothyreosis, acromegalia, diabetes mellitus, dementia, kóros elhízás, fejfájás
A beteg állapotának súlyosságára utaló tünetek:	durva alváskészítés napközben, alacsony O ₂ saturáció, hypercapnia ébrenlét során is, cor pulmonale

lyos állapotára utaló tüneteket, valamint jellemző kórképvonatokat ismerünk. Utóbbiak esetében az OSAS valószínűsége növekszik (2. táblázat).

A differenciáldiagnosztikai szempontból fontos kórképek

Centrális alvási apnoe

Tiszta formája csecsemőkorra, illetve fiatal felnőttkorra (Ondine-szindróma) jellemző. A mindennapi gyakorlatban utóbbi az otorcsapás sérüléssel járó balesetek, illetve a craniovertebralis átmenet műtétei, traumái, valamint cerebrovascularis inzultusok esetén fordulhat elő.

A felső légúti ellenállás szindróma (UARS)

Esetében alvás alatt teljes elzáródás nincs, a felső légút kiterjedt szintjein azonban a belégzés során jelentős mérvű szűkület jön létre, a légzésvárat obstruktív hypopnoe jellemzi. A horkolás enyhébb, ritkább. Az AHI index 5 alatt marad, az oxigénszaturáció nem, vagy alig csökken. Előfordulása 50 év felett azonos mindkét nemben, a klinikai képet inkább a nyugtalan, gyakori ébredések által fragmentált alvás, napközbeni álmoság, mentális deficittünetek, hangulatzavar, reggeli fejfájás jellemzik. A cardiorespiratoricus szövödmények ritkábbak, mint OSAS esetén (24, 30).

A horkolás-ébredés szindróma

Normális légzés, erősödő horkolás, majd rövid ébredés együttese jellemzi, melyek az alvástartam jelentős részét foglalják el. Rendszerint mindegyik testpozícióban kialakul. Inkább az alvásdeprivatio következményeitől szenved a beteg.

A malignus (obstruktív) horkolás

Itt a teljes garatobstrukció kivételével az OSAS alap-tünetei (különösen az RR és EKG szinten) már kialakultak. Ez az OSAS „előszobája”.

Az „overlap” szindróma

Krónikus obstruktív tüdőbetegségek, illetve definitív kardialis kórképek és OSAS együttes jelenléte.

Az alveolaris hypoventilatio szindróma (AHSZ)

Elsődleges formáját centrális típusú hypopnoék jellemzik hypoxiával, hypercapniával. Szinte kizárólag REM fázisban jelentkezik. Gyakran fokozott napközbeni alváskészítéssel, alvásfragmentációval, pitvarfibrillációval jár.

A másodlagos formák neuromuscularis, musculoskeletalis betegségekhez, myopathiákhoz, obstruktív vagy restriktív tüdőbetegségekhez társulnak alvás idején, különösen REM fázisban. Az AHSZ és a súlyos OSAS társulása elhízással a Pickwick-szindróma.

A Cheyne-Stokes légzés

Crescendo-decrescendo jellegű periodikus, hyperventilatio és jellemzi, melyet jóval rövidebb centrális apno legalább 1 percig tartó és háromszor ismétlődő, gyakran ébredési reakciót kiváltó együttese jellemzi. Gyakran arrhythmia abszolútával jár, éber szakaszokban, illetve NREM alvásban jelentkezik elsősorban.

Az oesophagusreflux-szindróma

Az oesophagusreflux ún. nocturnalis típusa esetén a gyomortartalom 20–35 perccel elalvás után regurgitál a nyelőcsőbe. A következményes köhögés ébreszti a beteget, rendszerint durvább mozgások kíséretében. Társulhat OSAS-hoz.

Nappali hypersomniával járó kórképek

Fokozott napközbeni alváskészség esetén az OSAS mellett neurológiai és pszichiátriai kórképek [narcolepsia, idiopathiás hypersomnia, szimptomás hypersomniák (koponyatrauma, agydaganat, vascularis inzultus), nyugtalan láb szindróma, éjszakai periodikus lábmozgás szindróma, cirkadián eredetű alvás – éberségzavarok, kezdődő dementia, epilepszia, alkohol-, drogabúzus, altató- és nyugtatószer-visszaélés, atípusos és szezonális depresszió], valamint belgyógyászati kórképek [hypothyreosis (ritkán hyperthyreosis), Addison-kór, Cushing-szindróma, fibromyalgia, metabolikus zavarok, krónikus obstruktív tüdőbetegségek, szívégtelenség] jönnek szóba (32).

Diagnosztikus protokoll

Az OSAS és a kapcsolódó kórképek eredményes szűrése a lépcsőzetes diagnosztikán alapul. Ennek a hazai egészségügyi eljáráshoz adaptált formáját dolgoztuk ki az elmúlt két évben, ami a háziorvosi, a szakorvosi – rendelőintézeti, kórházi alap- és előszűrésre, illetve az alvásközpontokban történő speciális szakellátásra tagolódik. Az alap- és előszűrés elemeinek többsége már adott. A szakellátásnak az első ütemben országosan 10–15, folyamatos üzemmódban működő, 1–3 ágyas egységekben szerveződő, polyszomnográfia-ellátott alvási diagnosztikai ágyra van szüksége (14, 16, 25, 33).

Az alapszűrés

Célja az OSAS gyanú felvetése azon személyek esetében, akikben az OSAS-ra jellemző klinikai tünetek, vagy a klinikai tünetek valamelyike jelen van, az OSAS jellemző kórképvonataiban szenvednek, illetve az OSAS jellemző rizikótényezőit mutatják.

Eszközei standardizált kérdőívek (3. táblázat). Azok a személyek, akiknél a gyanú felmerül, előszűrésre kerülnek. Az OSAS súlyos, veszélyeztető formái esetében természetesen az előszűrés szintjét át kell lépni!

3. táblázat: Az obstruktív alvási apnoe felismerésére szolgáló kérdések

A kérdések megválaszolásához legtöbbször heteroanamnézis szükséges! Az értékelésnél – egyedül élő személy esetén – számoljunk azzal, hogy a 2. a, b, c kérdésekre adott válasz nem valós!

1. a) Van-e napközben szándékától független alvaskésztetése, ami megszokott tevékenységében zavarja?
nincs (0) ritkán (1) gyakran (3) mindig (5)

1. b) Észlel-e kényszerű álmoságot autózás és/vagy aktív szellemi tevékenység végezte közben?
nem (0) ritkán (2) gyakran (5) mindig (7)

2. a) Szokott-e horkolni alvás közben?
soha (0) ritkán (1) gyakran (3) mindig (5)

2. b) Mi jellemzi a horkolását?
nem horkol (0) halk, egyenletes (1) hangos és/vagy egyenetlen (5) hangos és egyenetlen hosszú légzésszünetekkel (7)

2. c) Milyen testhelyzetben horkol?
nem horkol (0) csak hanyattfekve (1) fekvé minden testhelyzetben (5) fekvé minden testhelyzetben, gyakran ülve is (7)

3. Van-e egy vagy több alvására vonatkozó panasza az alábbiak közül:
nehezen alszik el, gyakran felébred, korábban ébred fel, fáradtan kialvatlanul ébred, erősen megizzad, nyugtalanul dobálja magát, egynél több alkalommal ébred fel vizezési ingerre?
soha (0) ritkán (1) gyakran (2) mindig (3)

4. Érez-e tompultságot és/vagy fejfájást ébredés után?
soha (0) ritkán (1) gyakran (2) mindig (3)

5. Észlel-e fokozódó ingerlékenységet, hangulati nyomottságot, feledékenységet az utóbbi időben?
nem (0) ritkán (1) gyakran (2) mindig (3)

6. Szenved-e magas vérnyomásban?
nem (0) igen, kevesebb, mint 1 éve (1) igen, kevesebb, mint 3 éve (3) igen, több, mint 3 éve (5)

7. Van-e cukorbetegsége?
nem (0) igen, kevesebb, mint 1 éve (1) igen, kevesebb, mint 3 éve (2) igen, több, mint 3 éve (3)

8. Nyakkörfogat index:
≤102 (0) 103–107 (1) 108–111 (3) >112 (5)

9. Testtömeg index:
férfi:
≤20,1 (0) 20,1–26,0 (1) 26,0–30,0 (2) 30,0– (5)
nő:
≤18,7 (0) 18,7–20,8 (1) 20,8–23,8 (2) 23,8– (5)

+1. Volt-e az elmúlt években közlekedési balesete (balesetveszélyes helyzete), mert váratlanul elaludt a volánnál?
nem (0) igen (10)

Nyakkörfogatindex (NCI):

$$\frac{1000 \times \text{nyakkörfogat cm-ben}}{310 + (55 \times \text{testmagasság m-ben})}$$

Testtömegindex (BMI):

$$\frac{\text{testtömeg kg-ban}}{(\text{testmagasság m-ben})^2}$$

0–6 pont: negatív, alvási apnoe nem valószínű

7–23 pont: OSAS lehetséges, konzílium alvásambulancián ajánlott

24–47 pont: OSAS gyanús, alváslaboratóriumi vizsgálat javasolt

48–70 pont: OSAS csaknem biztos, alváslaboratóriumi vizsgálat szükséges!

Előszűrés

Első szintjének feladata az OSAS gyanújának megerősítése a jellemző klinikai tünetek, rizikótényezők és okok oldaláról speciális alvaskérdőívek, szakorvosi, laboratóriumi vizsgálata-

4. táblázat: Obstruktív alvási apnoe gyanúját ébresztő EKG és ABPM elváltozások

EKG monitorozás

– elsősorban alvás során jelentkező repetitív
bradycardia
bradycardia – tachycardia swing
Mobitz I típusú ingerületvezetési zavar
4 szekundumot meghaladó asystoliák
supraventricularis tachycardia
kamrai tachycardia
paroxysmalis kamrai kontrakciók

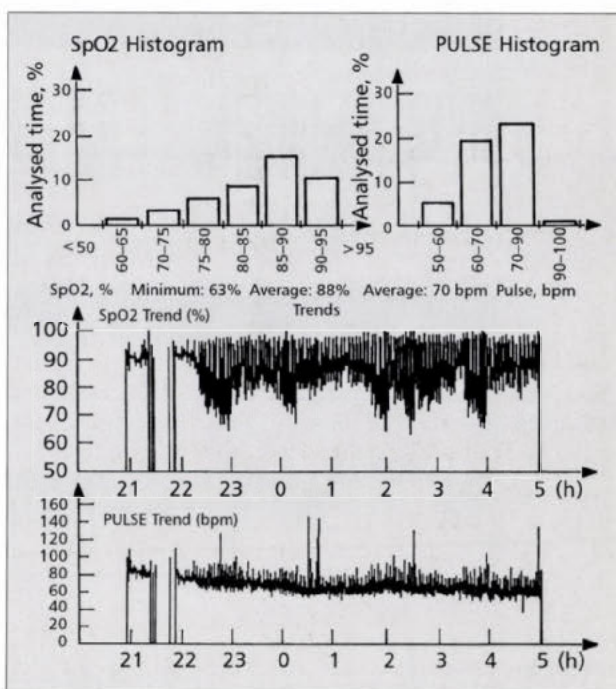
ABPM

A systolés és diastolés vérnyomás alvás alatti csökkenése elmarad

A vérnyomásértékek (a REM fázisoknak megfelelően) periódusosan az ébrenléti értékeket meg is haladhatják

tok, radiológiai vizsgálatok segítségével, illetve további megerősítése éjszakai vérnyomás- és EKG monitorozás segítségével (4. táblázat).

A második szint eszközeivel már felismerhető az OSAS. Ezek az O₂ szaturáció, szívfrekvencia-profil monitorozás éjszaka (1. ábra), valamint a 4–6 csatornás poligráfia (O₂, szívfrekvencia, orrlégzés, hangfenomén mint obligát, mellkaskitérés, testpozíció, mint fakultatív paraméterek).



1. ábra: OSAS-ra jellemző éjszakai alvás alatti pulzoximéteres monitorozás. Az apnoék jeleként a ciklusos O₂ szaturáció eséseket (SpO₂) bradycardia-tachycardia swing (Pulse) kíséri. (Igen alacsony az alvás alatti minimum és átlag O₂ szaturáció. Ennek súlyosságát jól szemlélteti az SpO₂ hisztogram.)

A betegek az előszűrés alapján a diagnózis és a további teendők szempontjából négy csoportra oszthatók:

1. Jellemző klinikai kép (társult kórképek), jellemző poligráfias lelet, a betegség súlyosságára utaló rizikótényezők.

Teendő: Sürgősségi beutalás alváslaboratóriumba, illetve fekvőbeteg osztályra.

2. Fenti csoport enyhe rizikótényezőkkel, vagy rizikótényezők nélkül.

Teendő: Előjegyzés alváslaboratóriumba, annak időpontjáig megfelelő ambuláns ellátás és követés életmódra, gyógyszerhasználatra vonatkozóan.

3. Klinikai és poligráfias jellemzők alapján az OSAS enyhe, kezdeti formája állapítható meg rizikótényezők nélkül.

Teendő: Ellenőrzés és kezelés alvásambulancián, nem specifikus terápiának elkezdése, szájprotézis alkalmazása. Szükség esetén alváslaboratóriumi előjegyzés.

4. A klinikai kép, illetve az alváslaboratóriumi lelet között ellentmondás van, a kórkép az elvégzett vizsgálatok alapján nem tisztázható.

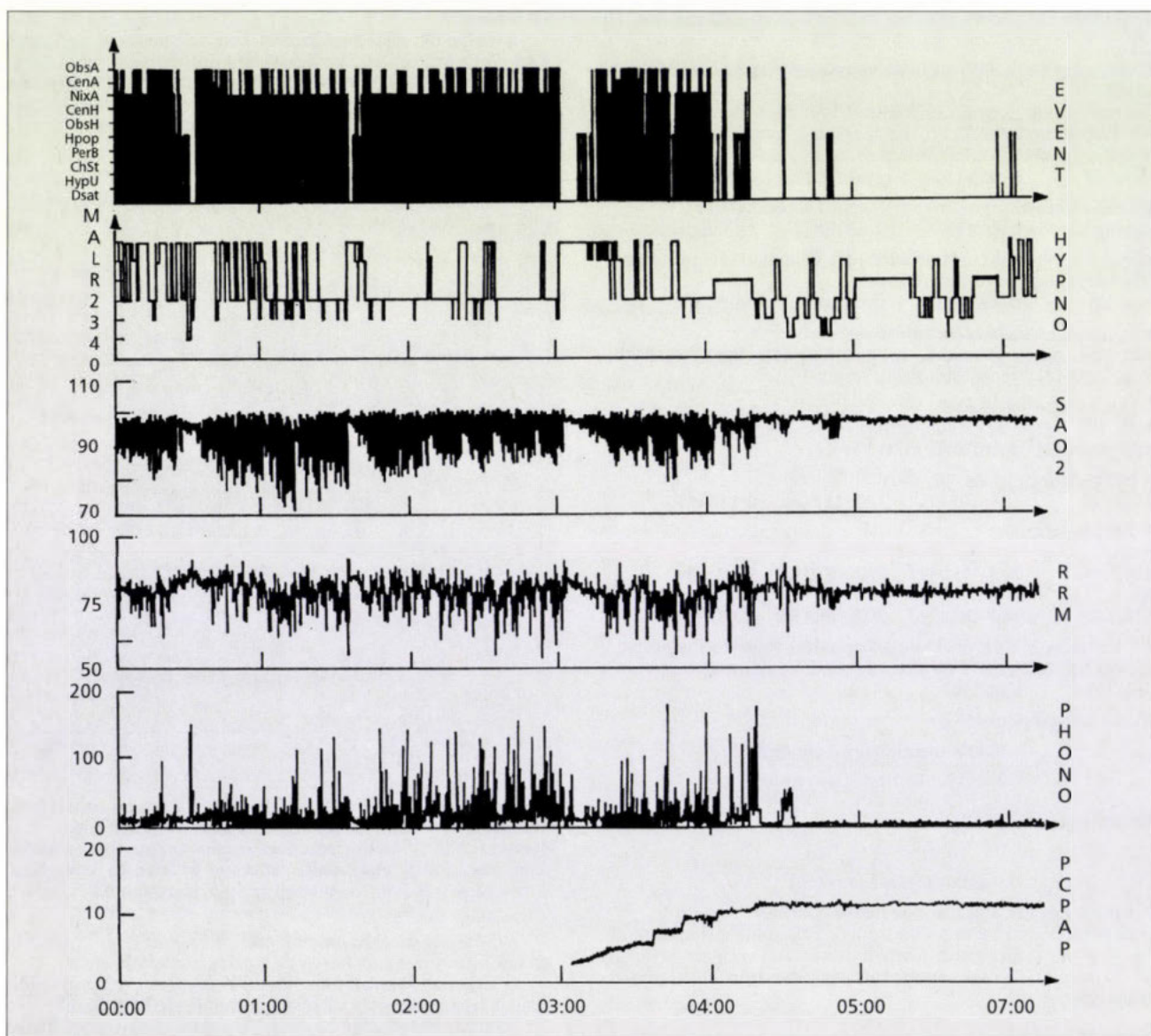
Teendő: A rizikótényezőktől függő sürgősséggel alváslaboratóriumi, illetve intézeti előjegyzés a további tisztázó vizsgálatokra.

Az alváslaboratóriumi vizsgálatok

Az első szint célja az OSAS diagnózisa. Ezért bármilyen indikációval tervezett műtét esetén kötelező előzetesen elvégezni! Eszköze a cardiorespiratoricus poligráfia 8 kötelező csatornával: SaO_2 , hangfenomén, pulzus, EKG, orrlégzés, mellkas- és haskitérés, testpozíció.

A második szinten történik az OSAS diagnózisának pontosítása, differenciáldiagnosztikai problémák eldöntése, CPAP készülék beállítása, műteti indikációk illetve eredmények ellenőrzése, a napközbeni kóros alváskészség és mentális deficit-tünetek mértékének, etiológiájának, a sajátos hemodinamikai és cardiorespiratoricus viszonyok tisztázása. Itt már a teljes körű poligráfiát (PSG) használjuk minimálisan 13 (+2) csatornával: a cardiorespiratoricus elvezetések mellett (l. fent) 2 EEG, 2 EOG, 1 (+) EMG csatorna. A napközbeni alváskészséget szubjektív és objektív módszerekkel vizsgáljuk (Epworth és Stanford alvásskála, illetve multiplex alváslatencia teszt és ébrenmaradási készség teszt). Emellett speciális módszereket alkalmazunk (invazív – noninvazív hemodinamikai vizsgálatok, kiváltott válasz vizsgálatok, garat és nyelvizom EMG, endokrinológiai vizsgálatok, speciális radiológiai vizsgálatok).

Az OSAS klinikai súlyosságát a klinikai tünetek, a rizikótényezők és az alváslaboratóriumi vizsgálatok együttes értékelése adja meg (32).



2. ábra: Súlyos OSAS-ban szenvedő betegünk CPAP beállítása (titrálás) polysomnográfias ellenőrzés mellett osztott éjszakás (split night) módszerrel. A vizsgálat első részében igen sok apnoe (EVENT), ébredésekkel teli, felszínes alvás (HYPNO) csökkenő O_2 szaturáció (SAO_2), egyenetlen, bradycardia irányába tolódó pulzus (RRM), és horkolás (PHONO). A CPAP-nyomás (PCPAP) növelésével 12 vízcm-es érték elérésekor az apnoék és a horkolás megszűnnek, az O_2 szaturáció, a pulzus és az alvásszerkezet rendeződik (megjelennek a NREM alvás fázisai, a REM fázisokkal együtt)

A terápiás protokoll

Minden OSAS beteg esetében kombinált és egyéni terápiára van szükség, amit gondozásnak kell keretbe foglalnia. A terápiás eljárások közös célja az alvás alatt bekövetkező felső légúti elzáródás megakadályozása. A specifikus csoport [CPAP (continuous positive airway pressure = folyamatos pozitív felső légúti nyomás – „légsín” terápia), száj- és garatprotézisek, műtétek] a garat stabilizációját közvetlenül, a nem specifikus csoport (életmódváltoztatás, alkohol, káros gyógyszerek megvonása, megfelelő alváshigiéne, testsúlycsökkentés, gyógyszeres terápia) közvetve éri el.

CPAP

Az OSAS ellátásának kritikus pontja a specifikus kezelésre szoruló betegek 70%-a számára nélkülözhetetlen pozitív légsín terápiás eszközök biztosítása. Egy eredményes szűrő-gondozó rendszer ezt mind szakmai, mind cost-benefit vonatkozásban megkönnyíti, hiszen a készülék rendelése approvált laboratóriumok kezében van, és hatékonyabb a készülékek kihasználtsága is. A korai felismerés pedig a CPAP-ra szoruló betegek számát idővel csökkenti.

A CPAP kezelés lényege, hogy jól záródó, speciális anyagból készült orrmaszkon keresztül folyamatos, 5–20 vízcmm erősítéssel pozitív levegőnyomást biztosít a felső légutakon keresztül a tüdő felé. Ez nem lélegezteti a beteget, hanem állandó „légpárnával sínezi” a kollapszibilis garatszakszást, stimulálja a garatrést nyitva tartó protektív reflexeket. Hatékony alkalmazásának – a műtéti megoldásokkal szemben – nem feltétele az elzáródás helyének, illetve helyeinek pontos megállapítása (13, 32, 35).

A hasznos CPAP-nyomást minden OSAS beteg számára egyénileg, az alvásszerkezet, a cardiorespiratoricus viszonyokat és a testpozíció követését lehetővé tevő alváslaboratóriumi (PSG) ellenőrzés mellett állítjuk be (2. ábra). A hatásosnak bizonyult nyomásértéket általában két hét múlva ellenőrizzük, majd a betegeket gondozásba vesszük, ami évente egy-két kontrollvizsgálatot jelent. Megfelelően diagnosztizált és beállított beteg esetében a nemkívánatos szövődmények (hypopnoeák, centrális apnoeák, perctérfogató-csökkenés, alveolaris hypoventilatio) igen ritkák, a felső légúti- és köthártya-gyulladás, allergiás bőrteljesedések higiénés szabályokkal kiküszöbölhetők. Overlap szindrómában a be- és kilégzési terápiás nyomás szelektív beállítása, illetve folyamatos követése szükséges (BiPAP, DPAP).

Szájprotézisek, garatprotézisek

Ezek az eszközök a mandibulát előlő pozícióban rögzítik, lehetővé téve a száj oldalirányú, illetve vertikális mozgását, a nyelvet fixálják, illetve a lágy szájpadot emelik meg. Főleg az első csoportban találhatók OSAS-ban és alkati horkolásban is hatékony eszközök. Beállításuk 4–6 hétig tart, ami a beteg, az alváslaboratóriumi szakember és fogorvos együttműködését igényli. A három éven túli compliance 60%. A 40 feletti AHI értékek, kis állkapocs, igen nagy nyelv, extrém túlsúly esetében nem várható jó eredmény (20, 21, 26).

Műtétek

Műtét akkor merül fel OSAS (AHI >20) esetén, ha

- az elzáródást malignus szövetszaporulat okozza;
- jól körülhatárolt, és azonosítható anatómiai ok játszik szerepet az obstrukció létrejöttében;
- jól meghatározható az elzáródás kizárólagos szintje (a lágyszájpad, vagy a nyelvgyök magassága);
- illetve a noninvazív eljárások eredménytelennek bizonyulnak.

Nagy anyagon végzett értékelés alapján (az első pont kivételével) 200 OSAS beteg közül 3 esetben bizonyult sikeresnek a műtétek valamely formájának elvégzése (7, 20, 28).

Indirekt kezelési módok

Önálló alkalmazásuk leginkább az OSAS enyhe formáiban eredményes.

Fogyás

A 26 kg/m² BMI feletti testsúly két úton vezet OSAS-hoz. Egyrészt fokozza a garat kollapszibilitását, másrészt éjszakai hypoventilációt okoz. A garat körül, illetve a hason (hasban) felgyülemlett zsírszövet veszélyesebb. A fogyást az éjszakai légzészavarok: 10–15%-os testsúlycsökkenés 20–30%-kal csökkenti az apnoe indexet.

Altatók, nyugtatók, izomlazító szerek, alkohol, felsőlégúti irritánsok kiiktatása, testhelyzet tréningek

A légzőközpont érzékenysége csökkenése, izomlazító hatás, ébredési készség gátlása, felsőlégúti ellenállás növelése révén jelentős mértékben fokozzák az OSAS tüneteit.

A felső légút elzáródása szempontjából a hanyattfekvő testhelyzet a legveszélyesebb. Ennek alvás közbeni kiiktatása (oldalfekvés, megemelt felsőtest) jelentősen csökkenti a garat-elzáródások számát, segíti a légzőizmok működését.

Gyógyszeres kezelés

Protryptilin, fluoxetin, progeszteron, nicotin, 1-tryptophan, theophyllin, acetazolamid, cilazapril, namoxon eltérő mechanizmusok – feltételezhetően az azt védő reflexek stimulálása révén – javítják a garat alvás alatti stabilitását. A gyógyszerek megválasztását az OSAS klinikai képe, a szövődmények, a kísérőbetegségek és a várható mellékhatások határozzák meg (22, 32, 35).

IRODALOM: 1. Baumel, M. J., Maislin G., Pack, I. A.: Population and occupational screening for obstructive sleep apnea: are we there yet? *Am. J. Crit. Care Med.*, 1997, 153, 9–14. – 2. Bayerisches Staatsministerium des Inneren: Information Verkehrssicherheit (48/94) 1994. – 3. Böszörményi-Nagy Gy.: Alvás alatti légzészavarok. *Kórház*, 1994, 1, 2–4. – 4. Böszörményi-Nagy Gy., Köves P.: Az obstruktív alvási apnoe patomechanizmusa. In: *Az obstruktív alvási apnoe szindróma* (szerk. Köves P.) Springer, 1997. – 5. Chervin, R. D., Guilleminault, C.: Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol. Clin.*, 1996, 14, 583–609. – 6. Demográfiai Évkönyv, 1995. – 7. Élő J.: Az obstruktív alvási apnoe fül-orr-gégészeti vonatkozásai, diagnosztikája és terápiája. In: *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*. (szerk.: Köves P.), Springer, 1997. – 8. Engleman H. M., Hirst, S. J., Douglas, N. J.: Under-reporting of sleepiness and driving impairment in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Journal of Sleep Research*, 1997, 6, 272–276. – 9. Grunstein, R. R.: Metabolic aspects of sleep apnea. *Sleep*, 1996, 19, 218–231. – 10. Hajak, G., Klingerhöfer, J., Schulz-Várszegi, M. és mtsai: Cerebral perfusion during sleep-disordered breathing. *JSR*, 1995, 4, 135–145. – 11. Isono, R., Remmers, J. E.: Anatomy and physiology of upper airway obstruction. Chapt., 63. In: *Principles and practice of sleep medicine*. Ed.: Kryger, M., Roth, T., Dement, W. C., Saunders, W. B., Company, 1994. – 12. Janszky J.: Az obstruktív alvási apnoe és a hypertonia. In: *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*. (szerk.: Köves P.) Springer, 1998. – 13. Juhász J., Böszörményi-Nagy Gy.: Noninvazív folyamatos légúti nyomás az alvás alatti obstruktív légzészavarok kezelésére. *Lege Artis Medicinae*, 1996, 6, 342–348. – 14. Juhász J.: Az alvásfüggő légzészavarok helye az egészségügyi ellátás rendszerében. In: *Az obstruktív alvási apnoe szindróma*, (szerk.: Köves P.), Springer, 1997. – 15. Kimoff, R. J.: Sleep fragmentation in OSAS. *Sleep*, 1996, 19, 61–67. – 16. Köves P.: A háziorvos szerepe az obstruktív alvási apnoe diagnosztikájában és kezelésében. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 1996, 1, 119–112. – 17. Krieger, J.: Obstructive sleep apnea. Clinical manifestations and pathophysiology. In: *Handbook of sleep disorders*. 259–309, Marcel Dekker Inc., 1990. Cit. in: *Sleep and sleep disorders*, Ed. Thorpy, M. J.: Marcel Dekker Inc., New York Basel 1994. – 18. Kryger, H. M., Roos, R., Delaine, K. és mtsai: Utilization of health care services in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1996, 19, 111–117. – 19. Leger D.: The cost of sleep-related accidents. *Sleep*, 1994, 14, 84–93. – 20. Lévy, P., Pepin, J., Mayer, P.: Management of simple snoring, upper airway resistance syndrome and moderate sleep apnea. *Sleep*, 1996, 19, 101–111. – 21. Lowe, A. A.: The tongue and airway. *Otolaryngologic Clinic of North America*, 1990, 23, 677–695. – 22. Mayer, J.: First experience of cilazapril in the

treatment of sleep apnea related hypertension. *Drugs*, 1991, 41, 37–47. – 23. *National Commission of Sleep Disorders Research: Wake up of America: a sleep alert*, Vol. 1, 2, Washington D. C. Government Printing Office, 1993. – 24. *Pépin, J., Veate, D., Mayer, P. és mtsai*: Clinical analysis of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, 1996, 19, 90–101. – 25. *Peter, J. H. és mtsai*: Praktische Medizin, Empfehlungen zur ambulanten Diagnostik der Schlafapnoe. *Med. Klin.*, 1992, 87, 310–317. – 26. *Schmidt-Novara, W., Lowe, A., Wiegand, L.*: Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*, 1995, 18, 501–510. – 27. *Shepard, J. W.*: Cardiorespiratory changes in obstructive sleep apnea. Chapt. 64., In: *Principles and practice of sleep medicine*, Ed. Kryger, M., Roth, T., Dement, W. C., Saunders, W. B., Company, 1994. – 28. *Sher, A. E., Schechtman, K. B., Piccirillo, J.*: The efficiency of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 1996, 19, 156–177. – 29. *Skatrud, B. J., Morgan, B.*:

Hypertension and sleep apnea. *JSR*, 1995, 4, 30–34. – 30. *Stradling, J. R., Davies, R. J., Pitson, D.*: New approach to monitoring sleep-related breathing disorders. *Sleep*, 1996, 19, 77–85. – 31. *Strohl, K. P., Redline, S.*: Recognition of obstructive sleep apnea. *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 276–289. – 32. *Sturm, A., Clarenbach, P.*: Schlafstörungen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1997. – 33. *Szakács Z., Köves P.*: Az alvási apnoe szűrésével szerzett hazai tapasztalataink. *Háziorvosi Továbbképző Szemle*, 1998 (megj. alatt). – 34. *Várdi-Visi Katalin*: Alvás alatti légzésszavarok és a keringési rendszer. *Lege Artis Medicina*, 1992, 2, 83–89. – 35. *Westbrook, R., Smith, C., Epstein, C.*: Physiology, diagnosis and treatment of sleep apnoea. Ed.: *ASDA*, 1994. – 36. *Young, T.*: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1230–1235.

(Köves Péter dr., Budapest, Pf. 1. 1553)

Gáspár Lajos (szerk.): **Lasersebészet**

„A sebészi laserek alkalmazása során annak előnyei egyre markánsabban érvényesülnek és új szemléletmód elterjedéséhez vezetnek. Ennek lényege az optikai eszközök, endoszkópok, mikrotechnika révén a miniinvaszív sebészet bevetése.” (Prof. Dr. Jakó Géza előszavából)

Ez az első magyar nyelvű lasersebészeti könyv. Az alapok után a szerzők röviden bemutatják a lasersebészeti módszereket és kezelési technikákat, részletesen ismertetik az egyes szakterületeken alkalmazható műtéti technikákat, foglalkoznak a lasersebészet mindennapos kérdéseivel. Az utolsó fejezet tájékoztatást nyújt a minimális invazív sebészetről, az egynapos sebészetről és a fejlődés tendenciáiról.

Terjedelem: 397 oldal

Ár: 2590,- Ft

A kötet kapható az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhető a kiadónál levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap

(OH 98/32)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem *Gáspár (szerk.): Lasersebészet* c. kötetet példányban, 2590,- Ft-os áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címezettje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel.

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás



Orvosi Táskák
Szaküzlet

Gyártás és Forgalmazás
Cím: 1074 Budapest,
Szövetség u. 5-7.
Tel.: 322-78-08



Forgalmazók: 2M MARGIT-MED 1027 BP. II. Margit krt. 38. Tel.: 212-5553 * 2M MOHÁCS-MED 7700 Mohács, Jókai u. 2. Tel.: 06-69-322-312/12 m.
2M MARKET-MED 4400 Nyíregyháza, Dózsa Gy. u. 7. Tel.: 06-42-417-900 * BABÓ Bt. (utazó) 06-30-771-274

Az őrszem (sentinel) nyirokcsomó szövettani vizsgálatának jelentősége emlőrákban. Első tapasztalatok

Cserni Gábor dr.¹, Boross Gábor dr.² és Baltás Béla dr.²

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.)¹
Sebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Baltás Béla dr.)²

Az axillaris nyirokcsomóstatus az emlőrákok legjelentősebb önálló prognosztikai tényezője. Megítélésében csak a szövettani vizsgálat fogadható el biztonságosnak, ugyanakkor a hagyományos szövettani megítéléskor a tumorok 10–20%-át tévesen minősítik nyirokcsomó-negatívnak, ami miatt a betegek esetleg nem részesülnek adjuváns kezelésben, és így túlélésük is kedvezőtlenebb lehet. Az ún. sentinel (őrszem) nyirokcsomó azonosítása és részletes szövettani vizsgálata lehetővé teszi a hagyományos hisztológiai metodika hibáinak jelentős javítását. Sebészeti osztályukon a szerzők 1997 második felében végezték el az első 30 vitális patentkék festéses nyirokelvezetés-térképezést, mely során 22 (73,3%) operabilis emlőrák esetén sikerült 1 vagy 2 sentinel nyirokcsomót azonosítani. A betegek mindegyike mastectomián vagy emlőmegtartó műtéten esett át, amit axillaris blokkdissectio egészített ki. Az őrszem-nyirokcsomók sorozatmetszéses és citokeratinnal, valamint epithelialis membrán antigénnel végzett immunhisztokémiai vizsgálata 21 (95,5%) esetben megjósolta az összes nyirokcsomó vizsgálatával nyerhető kvalitatív axillaris nyirokcsomóstatuszt. Az egyetlen hamis negatív sentinel nyirokcsomó 1 nem sentinel nyirokcsomóban észlelt micrometastasishez társult. A prediktív esetek közül 10 (47,6%) tartalmazott áttétet, és ezek felében az áttét csak a sentinel nyirokcsomóban mutatkozott. A szerzők, tudomásuk szerint, először számolnak be hazai fórumon a sentinel nyirokcsomók vizsgálatának jelentőségéről emlőrákban. A kis számú kezdeti tapasztalatok is alátámasztják a sentinel nyirokcsomó elméletét, mely szerint ez lenne a tumor draináló nyirokerek első állomása. Kétségtelen, hogy a kevésbé megbízható, hagyományos szövettani feldolgozást a sentinel nyirokcsomó vizsgálata szenzitívebbé teszi, és ezáltal axillaris blokkdissectio mellett végezve a nyirokcsomó vizsgálatát jobb prognosztikai tényezőhöz juthatunk, mely lényegesen befolyásolhatja a betegek további kezelését, ugyanakkor negatív sentinel nyirokcsomó mellett megkérdőjelezendő az axillaris dissectio indikációja is.

Kulcsszavak: emlőrák, sentinel nyirokcsomó, patentkék, axilla, prognózis, immunhisztokémia, sorozatmetszés

Importance of histopathological assessment of sentinel lymph nodes in breast cancer. Preliminary results. Axillary lymph node status is the single most powerful prognostic marker for breast cancer. Histopathological assessment of lymph nodes has become the gold standard, although conventional histological work-up may miss 10–20% of node-positive cases, potentially resulting in undertreatment and poorer survival of these patients. Identification and detailed histological assessment of sentinel lymph nodes may improve the error rate of conventional methods. We performed the first 30 lymphatic mappings using patent blue vital staining at our department of Surgery in the second semester of 1997. The success rate of identifying 1 or 2 sentinel nodes was 73,3% (22 cases). Axillary dissection and either breast conserving surgery or mastectomy were performed on all patients. Sentinel lymph nodes were serially sectioned and also investigated by immunohistochemistry using primary antibodies to cytokeratin and epithelial membrane antigen. This correctly predicted the qualitative axillary nodal status gained from all the nodes in 21 cases (95,5%). The only false negative sentinel node was associated with a micrometastasis in a non-sentinel lymph node. From the predictive cases 10 (47,6%) had positive nodes, and half of these had metastases only in the sentinel node. To our knowledge, we are the first in Hungary to report preliminary results from a lymphatic mapping study for breast cancer. It seems evident that assessment of sentinel lymph nodes increases the sensitivity of the less reliable conventional histopathological work-up, and this provides a more accurate staging when performed in conjunction with axillary dissection. On the other hand negativity of the sentinel lymph node may question the need for the clearance procedure.

Key words: breast cancer, sentinel lymph node, patent blue, axilla, prognosis, serial sections, immunohistochemistry

Az emlőrák sebészi kezelésének egyik legvitatottabb pontja az axilla kezelése. A sokáig egyedülálló és sok helyen még most is gyakran alkalmazott teljes (I–III. szintig terjedő) axillaris blokkdissectio mellett napjainkban egyéb alternatívák is szerepelnek, de egyetértés nem alakult ki ezek használatát illetően. A részleges, I–II. szintre korlátozott (m. latissimus dorsi és a m. pectoralis

minor medialis széle közötti) axillaris blokkdissectio (8), az axilla I. szintjére korlátozódó (a m. pectoralis minor lateralis széléig terjedő) dissectio, helyesebben mintavétel, néhány tapintással azonosított nyirokcsomóra korlátozódó mintavétel (15, 29) és a sentinel nyirokcsomó biopsia (19, 22) mind olyan alternatívák, amelyeket a világ egyes részein, olykor csak bizonyos körülmények

fennállása esetén alkalmaznak, akárcsak az axilla teljes sebészi megkímélését (2, 13). Ezek bármelyikét kombinál(hat)ják sugárkezeléssel, bár sokak szerint a teljes axillaris dissectio esetén ez kerülendő, mivel a kombináció csak fokozott szövődmenyforrás (4).

A kezdetben a melanoma malignumnál kidolgozott nyirokcsomó-térképezés (24) számos közlemény szerint az emlőrákok esetében is jól alkalmazható eljárás (1, 16, 22, 32). Egy korábbi elmélet szerint az axillaris nyirokcsomók az anatómiai szinteknek megfelelően, progresszív módon válnak áttétessé. Az elméletet alátámasztó vizsgálatokban azonban mindig akadt viszonylag kis számú nem besorolható eset, amely az elméletet csak korlátozott formában tette alkalmazhatóvá; bár a kizárólag III. axillaris szintet érintő, az I. és II. szintet átugró áttét (ún. skip metastasis) csak kivételesen fordul elő (33), az I. szintet átugró, fentebbi szintben észlelt metastasisok gyakorisága szerzőfüggően változatos, 1,5–25% lehet (26, 33). A nyirokelvezetés feltérképezése fiziológiás körülmények között igyekszik azonosítani a tumor nyirokdrainálásában első helyen álló, ún. őrszem (sentinel) nyirokcsomót, amelybe legnagyobb valószínűséggel és leghamarabb képződhet lymphogen metastasis. [Az első tapasztalatok szerint az őrszem nyirokcsomó akár az I., akár a II. axillaris szinten lehet (17, 19), tehát magyarázhatja az I. anatómiai szintet kihagyó áttétek jelenlétét, anélkül, hogy a progresszív áttétképezést cáfolná.] A módszer lényege, hogy vitális kék festéket (17, 19) és/vagy gamma sugárzó kolloidot (22, 32) juttatnak a tumorba, illetve annak közvetlen környezetébe a műtétet megelőzően, és szemmel vagy gamma-detektorral, néha mindkettővel azonosítják az első kékre festődő és/vagy legintenzívebb sugárzást adó nyirokcsomó(ka)t, melyeket részletes szövettani vizsgálatra bocsátanak. Az elmélet szerint a daganatsejtek is ugyanezt a pályát követnék, így itt képeznének először áttétet. A módszer két fő kulcsa tehát a nyirokcsomó azonosítása, ami megfelelő, precíz sebészi technikát követel meg, és a részletes patológiai vizsgálat, amely egy axillaris dissectio összes nyirokcsomójával aligha tehető meg költségkímélő módon.

Intézményünkben – tudomásunk szerint – Magyarországon először szereztünk tapasztalatokat a melanoma malignum nyirokelvezetésének vitális térképezésével és sentinel nyirokcsomó biopsziájával (30). Hasonlóképpen az emlőrákok esetében is hazai úttörőként kezdtük tapasztalatgyűjtésünket, melyek előzetes eredményeiről számolunk be jelen közleményben.

Anyag és módszer

1997. augusztus 8. és december 30. között történt meg intézményünk sebészeti osztályán az első 30 sentinel nyirokcsomó biopszia kísérlet 28 operábilis emlőrákos betegnél. A nyirokelvezetés térképezéséhez patentkék vitális festéket (Patentblau V2,5%, Byk Gulden, Konstanz) használtunk. A módszer technikai részleteit, hibalehetőségeit és sebészi tapasztalatait külön közleményben tárgyaljuk (7). A betegek mindegyikén ezt követően emlőmegtartó műtétet vagy mastectomiát végtünk axillaris blokkdissectioval.

Az azonosított nyirokcsomók elkülönítve kerültek szövettani vizsgálatra. Pufferolt 7%-os formalinban történő rögzítést és paraffinba ágyazást követően sorozatmetszeteket készítettünk, teljesen elfaragva a szövettani blokkokat. Kezdetben 1–1 metszetet, később meghatározott szintenként [6–6 hematoxilin-eozin (HE) festett metszetenként] 1–1 metszetet immunhisztokémiai vizsgálatra tettünk félre. A HE festéssel vizsgált sorozatmetszetek negativitása esetén citokeratin (CK) és epithelialis membrán antigén (EMA) elleni savókkal elvégeztük az immunhisztokémiai reakciókat a félretett festetlen metszeteken.

Utóbbi reakcióknál a deparaffinált metszeteket mikrohullámú sütőben történő antigénfeltárás, endogén peroxidáz gátlás és normál savós (Novocastra, Universal Quick kit, Kat. szám: PK-8800) blokkolás után 1 óráig inkubáltuk a primer savókkal (CK: Novocastra, NCL-PAN-CK, 1:100 hígítás és EMA: Biogenex, MU-182-UC, 1:50 hígítás. Ezt követően az Universal Quick Kit ajánlásai szerinti reakcióelőhívás történt szekunder antitesttel, streptavidin peroxidáz komplexszel és amino-etilkarbazollal jelölt peroxidáz szubszttráttal (Vector, Kat. szám: SK-4200). Az immunhisztokémiai reakció végén hematoxilinos megfestés is történt.

Az axillaris blokkdissectio vizsgálati anyagok esetében maximális számú nyirokcsomó kinyerésére törekedtünk. Ezek hagyományos szövettani feldolgozásakor nyirokcsomóként (blokkonként) 2–5 közeli, lehetőség szerint a legnagyobb meteszi síkot tartalmazó metszetet vizsgáltunk HE festéssel.

A sentinel nyirokcsomók szövettani eredményét a megfelelő axillaris blokkok nyirokcsomóinak szövettani eredményével vetettük össze.

Eredmények

A 30 biopsziás kísérlet közül 22-ben (=73,3%) sikerült sentinel nyirokcsomót azonosítani. A módszer eredményessége szabályos tanulási folyamatot tükrözött (7), akárcsak az első leíróknál (19). Betegenként 1–2 (átlag 1,86) sentinel nyirokcsomót azonosítottunk.

Sikeres sentinel nyirokcsomó azonosítás mellett az axillaris dissectio anyagában 10–42 (átlag 22,5) nyirokcsomót vizsgáltunk. A tumorok pT és pN kategóriáit (31) az 1. táblázatban tüntettük fel; minden tumor M0 kategóriába tartozott.

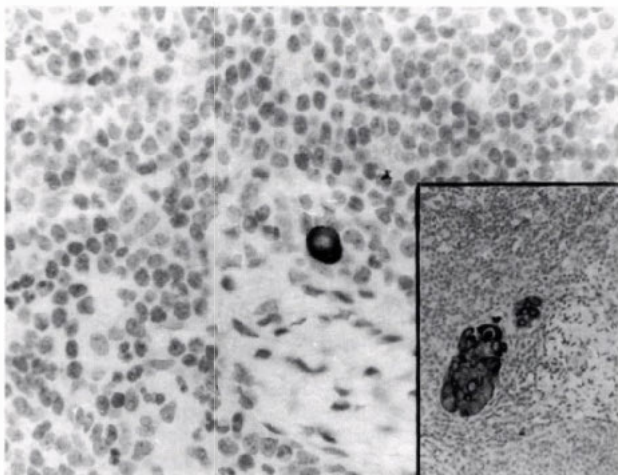
1. táblázat: A tanulmányban vizsgált tumorok pT és pN kategóriáinak megoszlása és szövettani típusa

	Átlagos méret (mm)	pN0	pN1a	pN1bI	pN1bIII	pN1bIV	Összesen
pTis	25	1	0	0	0	0	1
pT1b	7	1	0	0	0	0	1
pT1c	17	5	2 [1] (1KT, 1ILC)	1 [1]	0	0	8
pT2	27	4 (2KT)	1 [1]	1 (T)	4 [2]	2	12
Összesen	–	11	3	2	4	2	22

A külön nem jelölt eseteknél invazív ductus carcinoma (nem speciális típusú emlőrák; SNOMED M85213) áll fenn. ILC: invazív lobularis carcinoma (M85203); KT: kevert tubularis és ductalis carcinoma (M82113 és M85213); T: tubularis carcinoma (M82113). Szögletes zárójelben a csak sentinel nyirokcsomó-pozitív betegek száma szerepel

A 22 sikeres sentinel nyirokcsomó biopsia szövettani vizsgálata alapján 21 (95,5%) tükrözte jól az axillaris nyirokcsomók állapotát. Az egyetlen hamis negatív sentinel nyirokcsomó egy 18 mm-es tumor mellett fordult elő, ahol 10 nem sentinel nyirokcsomó közül egyben 0,2 mm-es micrometastasiszt találtunk.

A 21 prediktív eset megoszlása a következő volt: 11 nyirokcsomó-negatív tumor mellett 10 tumor adott axillaris nyirokcsomóba áttétet. Ezek közül 5 esetben csak sentinel nyirokcsomóban volt áttét. A sentinel nyirokcsomók áttétei közül 2 esetben csak az immunhisztokémiai reakció pozitívítása hívta fel a figyelmet a nyirokcsomóáttétekre, amelyet a HE metszetek újrvizsgálatakor is észleltünk a nyirokcsomó megfelelő helyén; mindkét esetben néhány sejtől álló micrometastasisről (31) volt szó (1. ábra). Egy további micrometastasiszt HE-metszetben is észleltünk. A 3 (30%) micrometastaticus sentinel nyirokcsomó mellett 2 esetben nem találtunk további áttétes nyirokcsomókat az axillában.



1. ábra: Micrometastasisok sentinel nyirokcsomóban. Unicellularis áttét és néhány sejtől álló micrometastasis ugyanazon beteg sentinel nyirokcsomójában – egymástól távoli góciókban.
(Citokeratin immunhisztokémia $\times 400$, illetve betét $\times 100$)

Megbeszélés

Az emlőrákos betegek legjelentősebb önálló prognosztikai markere az axillaris nyirokcsomók állapota. Nyirokcsomóáttétek esetén a betegek túlélése lényegesen kedvezőtlenebb, mint a nyirokcsomó-negatív tumorok mellett. Az axillaris nyirokcsomó status klinikai megítélése bizonytalan (14), és ugyanez állítható a radiológiai vizsgálatról is (5). Az egyetlen adekvát módszernek a nyirokcsomók szövettani vizsgálatát tartják. Közismert, hogy a nyirokcsomó-negatív emlőrákos betegek kb. 10–15%-a betegségében hal meg. Ennek hátterében az áll, hogy a nyirokcsomó status sem egy teljesen specifikus 100%-os, ideális prognosztikai tényező, másrészt a nyirokcsomók szokásos módon történő szövettani vizsgálatának is elég magas a hibaszázaléka (12).

A szövettani vizsgálat szenzitivitásának javítására különböző módszereket javasolnak:

1. Matematikai modellek alapján a vizsgált nyirokcsomók számának növelésével lehet fokozni az esetleges nyirokcsomóáttétek kimutatásának esélyét (11, 21, 23), de a vizsgált nyirokcsomók számának emelése (alaposabb makroszkópos patológiai észlelés) klinikai értéke csekély; többnyire csak a kis méretű nyirokcsomók számát lehet alaposabb feldolgozással fokozni, és ezekben ritkában vannak metastasisok, illetve, ha vannak, akkor azok mellett gyakorlatilag mindig találhatók nagyobb nyirokcsomóáttétek is (Cserni G., saját megfigyelés, eddig nem közölt adatok).

2. A nyirokcsomók sorozatmetszésével a nyirokcsomó-negatív tumorok 7–33%-os konverziója várható (12).

3. Hámmarkerekkel végzett immunhisztokémiai reakciókkal a nyirokcsomó-negatív tumorok 10–23%-os konverziója mutatkozott (12).

Utóbbi két módszer tehát lényegesen kedvezőbb lenne a helyes axillaris status felállításában, de az általában javasolt 10 feletti vizsgálandó nyirokcsomószám mellett rendkívül időigényes és költséges is lenne.

A sentinel nyirokcsomók vizsgálatának éppen az a jelentősége, hogy a patológus 1 vagy 2 nyirokcsomót a többitől elkülönítve kap vizsgálatra, és ezek esetén ésszerű költség- és időráfordítással alkalmazhatók a fenti módszerek. Csak sentinel nyirokcsomó pozitív tumorok esetében becslésünk szerint 2 esetben (20%) nem került volna felismerésre az áttét a szokásos szövettani módszerrel. Bár a micrometastasisok klinikai jelentősége vitatott, az újabb közlemények szerint, megfelelő esetszám, követési idő és szövettani módszer esetén azok jelenléte rossz prognózisra utal (12), így ezen betegeknél a szokásos feldolgozás a jelenleg elfogadott irányelvek szerint alulkezelést eredményezett volna.

Kis esetszámunk is igazolni látszik azt a külföldi közlemények egyre nagyobb számával alátámasztott elméletet, mely szerint a sentinel nyirokcsomó lehet a tumort draináló nyirokereks első állomása lymphogen metastasisképzés esetén (2. táblázat). A táblázatból kitűnik, hogy az azonosítás sikeressége eléggé változatos; legalacsonyabb a módszer első leírójánál volt a „kísérleti” időszakban, de a sorozat utolsó 50 tumoránál már 78%-ra emelkedett (19), majd a folytatólagosan kezelt és másik közlemény témáját képező betegeknél már 100%-os lett (18). Érdekes módon hamis negatív sentinel nyirokcsomó több szériában is előfordul. Ennek pontos oka ismeretlen, de a következő tényezők merülhetnek fel: 1. valódi „skip” metastasis, amelyik megkerüli a sentinel nyirokcsomót; 2. multicentrikus tumorok esetén esetleges kettős vagy még bonyolultabb nyirokelvezetés; 3. két sentinel nyirokcsomó közül esetleg csak az egyiket azonosítják – az azonosítás szenzitivitása javítható radioaktív kolloid egyidejű alkalmazásával (6); 4. további metodikai hiányosság a kórszövettani oldalon, hiszen a sorozatmetszeteknél is egyes szintek metszetei kimaradnak, és ezekben elveszhet egy-egy micrometastasis, ami ha csak 1–2 sejtől áll, a hagyományos HE festéssel is észrevétlen marad. A sentinel nyirokcsomók hamis negativitása azonban messze elmarad a szokásos kórszövettani vizsgálat hamis negativitása mögött.

2. táblázat: Az emlőrákkal és sentinel nyirokcsomóival foglalkozó közlemények eredményeinek összefoglalása, és azok összehasonlítása saját eredményeinkkel

A: Betegek száma	B: Sikeres SNYCS azonosítás (A%-a)	C: SNYCS status prediktív (B%-a)	D: Pozitív nyirokcsomójú betegek (B%-a)	E: Csak SNYCS pozitív betegek (D%-a)	F: SNYCS azonosítás módja	Irodalom
22	18 (82)	18 (100)	7 (39)	3 (43)	I	22
174	114 (66)	109 (96)	42 (37)	16 (38)	F	19
27	24 (89)	24 (100)	10 (42)	6 (60)	F	25
62	57 (92)	57 (100)	18 (32)	12 (67)	I+F	1
37	34 (92)	34 (100)	11 (32)	7 (64)	I	27
107	100 (93)	100 (100)	42 (42)	28 (67)	F	18
33	33 (100)	*			I+F	6
	25	25 (100)	14 (56)	9 (56)		
163	160 (98)	156 (98)	85 (53)	32 (38)	I	32
145	103 (71)	100 (97)	31 (30)	12 (43)	F	20
770	643 (84)	623 (98)	260 (41)	125 (48)	F	Összesítve
30	22 (73)	21 (96)	10 (45)	5 (50)		Cserni

F: vitalis kék festék; I: izotóp diagnosztikai módszer (lymphoscintigraphia); SNYCS: sentinel nyirokcsomó; *8 beteg nem egyezett bele az axillaris blokkdissectióba

Mivel a szűrővizsgálatok és az ezzel járó felvilágosító munka hatására az emlőtumorok mérete sok országban csökkenő tendenciát mutat (10), és az axillaris nyirokcsomóáttétek gyakorisága összefügg a tumormérettel, a nyirokcsomó-negatív tumorok aránya emelkedik (3, 9, 28). Utóbbi betegeknel az axillaris blokkdissectio csak prognosztikai szempontokból történik (hogy szövettannal legyen igazolt nyirokcsomó-negativitásuk); de akár prognosztikai indikáció, akár terápiás indikáció vezeti a sebészt, a műtét kockázata és szövődményei azonosak. Tekintettel arra, hogy a dissectio terápiás vagy prognosztikai jellege csakis a posztoperatív szakban dől el, a szövettani lelet birtokában, a sentinel nyirokcsomó biopsiának nagy jelentősége lehet abban, hogy nyirokcsomó-negatív tumoros betegeket megkíméljen a felesleges axillaris blokkdissectiótól (9, 32). Akár elfogadjuk azt, hogy a pN0 kategóriájú betegeknel elégséges a sentinel nyirokcsomó kivétele (amivel a nyirokcsomó negativitást igazolhatjuk), akár nem, a sentinel nyirokcsomó azonosítása és részletesebb patológiai feldolgozása szenzitívebb módszert jelent a nyirokcsomó-áttétes betegcsoport kiválasztására, és ezáltal ezek a betegek részesülhetnek abban az adjuváns kemo-terápiában, amelyben esetleg egy fals negatív (hagyományosan meghatározott) axillaris status és a primer tumor kedvező prognosztikai sajátosságai (differenciáltság, érin-vázio hiánya, kis méret stb.) mellett nem részesülnének.

Köszönetnyilvánítás: A szerzők ezúton mondanak köszönetet Molnár Lajosnének és Hangodi Andrásnének a (immun)hisztotechnikai munkáért, Némethné Sütő Anikónak a fényképek előhívásában nyújtott segítségéért, Horváth Attilánénak, Abonyi Szilviának, dr. Papp Ferencnének és Ritka Józsefnének, akik a szakirodalom egy részét hozzáférhetővé tették.

Megjegyzés: Kéziratunk benyújtása óta az őrszem nyirokcsomó azonosítására irányuló próbálkozások száma ötvenre emelkedett: 39 sikeres azonosításból 38 eset (97,4%) volt prediktív az axillaris nyirokcsomóstatus vonatkozásában. A 24 áttétes sentinel nyirokcsomójú betegek közül 11-nél csak az őrszem nyirokcsomó tartalmazott metastasist; a micrometastasisok száma pedig 5-re emelkedett. Hamis negatív sentinel nyirokcsomó az utóbbi 20 eset kapcsán nem fordult elő.

IRODALOM: 1. Albertini, J. J., Lyman, G. H., Cox, C. és mtsai: Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA*, 1996, 276, 1818–1822. – 2. Al-Hilaly,

M., Willsher, P. C., Robertson, J. F. R. és mtsai: Audit of a conservative management policy of the axilla in elderly patients with operable breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1997, 23, 339–340. – 3. Barth, A., Craig, P. H., Silverstein, M. J.: Predictors of axillary lymph node metastases in patients with T1 breast carcinoma. *Cancer*, 1997, 79, 1918–1922. – 4. Blichert-Toft, M., Smola, M. G., Cataliotti, L. és mtsai: Principles and guidelines for surgeons – management of symptomatic breast cancer. On behalf of the European Society of Surgical Oncology. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 1997, 23, 101–9. – 5. Bonnema, J., van Geel, A. N., van Ooijen, B. és mtsai: Ultrasound-guided aspiration biopsy for detection of nonpalpable axillary node metastases in breast cancer patients: new diagnostic method. *World J. Surg.*, 1997, 21, 270–274. – 6. Borgstein, P. J., Meijer, S., Pijpers, R.: Intradermal blue dye to identify sentinel lymph-node in breast cancer. *Lancet*, 1997, 349, 1668–1669. – 7. Boross G., Cserni G., Baltás B.: A sentinel nyirokcsomó sebészeti vonatkozásai emlőrákban. Első tapasztalataink. *Magyar Sebészet* (közlés folyamatban). – 8. Cady, B.: Total mastectomy and partial axillary dissection. *Surg. Clin. North Am.*, 1973, 53, 313–318. – 9. Cady, B.: Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases. *Editorial. Cancer*, 1997, 79, 1856–1861. – 10. Cady, B., Stone, M. D., Schuler, J. G. és mtsai: The new era in breast cancer. Invasion, size and nodal involvement dramatically decreasing as a result of mammographic screening. *Arch. Surg.*, 1996, 131, 301–308. – 11. Cserni, G.: Changing trends in lymph node recovery from axillary clearance specimens in breast cancer. Possible implications for the quantitative axillary status from a 17 year retrospective study. *Eur. J. Oncol.*, 1997, 2, 403–408. – 12. Dowlatshahi, K., Fan, M., Snider, H. C. és mtsai: Lymph node micrometastases from breast carcinoma. Reviewing the dilemma. *Cancer*, 1997, 80, 1188–1197. – 13. Fisher, B., Redmond, C., Poisson, R. és mtsai: Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 320, 822–828. – 14. Fisher, B., Wolmark, N., Bauer, M. és mtsai: The accuracy of clinical nodal staging and of limited axillary dissection as a determinant of histologic nodal status in carcinoma of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1981, 152, 765–772. – 15. Fisher, C. J., Boyle, S., Burke, M. és mtsai: Intra-operative assessment of nodal status in the selection of patients with breast cancer for axillary clearance. *Br. J. Surg.*, 1993, 80, 457–458. – 16. Giuliano, A. E., Barth, A. M., Spivack, B. és mtsai: Incidence and predictors of axillary metastasis in T1 carcinoma of the breast. *J. Am. Coll. Surg.*, 1996, 183, 185–189. – 17. Giuliano, A. E., Dale, P. S., Turner, R. R. és mtsai: Improved axillary staging of breast cancer with sentinel lymphadenectomy. *Ann. Surg.*, 1995, 180, 700–704. – 18. Giuliano, A. E., Jones, R. C., Brennan, M. és mtsai: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15, 2345–2350. – 19. Giuliano, A. E., Kirgan, D. M., Guenther, J. M. és mtsai: Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann. Surg.*, 1994,

220, 391–398. – 20. Guenther, J. M., Krishnamoorthy, M., Tan, L.: Sentinel lymphadenectomy for breast cancer in a community managed care setting. *Cancer J. Sci. Am.*, 1997, 3, 336–340. – 21. Kiricuta, C. I., Tausch, J.: A mathematical model of axillary lymph node involvement based on 1446 complete axillary dissections in patients with breast carcinoma. *Cancer*, 1992, 69, 2496–2501. – 22. Krag, D. N., Weaver, D. L., Alex, J. C. és mtsai: Surgical resection and radiolocalization of sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg. Oncol*, 1993, 2, 335–340. – 23. Mathiesen, O., Carl, J., Bonderup, O. és mtsai: Axillary sampling and the risk of erroneous staging of breast cancer. *Acta. Oncol.*, 1990, 29, 721–725. – 24. Morton, D. L., Wen, D.-R., Wong, J. H. és mtsai: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch. Surg.*, 1992, 127, 392–399. – 25. Nieweg, O. E., Kapteijn, B. A., Peterse, J. L. és mtsai: Identificatie van de schildwachtklier bij patienten met mammacarcinoom. *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1996, 140, 2235–2239. [Referátum: Mammacarcinómánál az „őrtálló nyirokcsomó” identifikálása. *Orv. Hetil.*, 1997, 138, 2149–2150.] – 26. Pigott, J., Nichols, R., Maddox, W. A. és mtsai: Metastases to upper levels of the axillary nodes in carcinoma of the breast and its implications for nodal sampling procedures. *Surg. Gynecol. Obstet*, 1984, 158, 255–259. – 27. Pijpers, R., Meijer, S.,

Hoekstra, O. S. és mtsai: Impact of lymphoscintigraphy on sentinel node identification with technecium-99m-colloidal albumin in breast cancer. *J. Nucl. Med.*, 1997, 38, 366–368. – 28. Silverstein, M. J., Barth, A.: Use of primary breast carcinoma characteristics to predict lymph node metastases – Editorial – Reply. *Cancer*, 1997, 79, 1862–1864. – 29. Steele, R. J. C., Forrest, A. P., M., Gibson, T. és mtsai: The efficacy of lower axillary sampling in obtaining lymph node status in breast cancer: a controlled randomized trial. *Br. J. Surg.*, 1985, 72, 368–369. – 30. Török L., Mari B., Fórizs A. és mtsai: A szentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. Első tapasztalatok. *Orv. Hetil.* in press. – 31. Union International Contre le Cancer: Breast tumours. In: Spiessl, B., Beahrs, O. H., Hermanek, P. és mtsai (szerk.): TNM atlas. Illustrated guide to the TNM/pTNM classification of malignant tumours. 3. kiadás. Springer-Verlag, Berlin, 1990, 173–183. old. – 32. Veronesi, U., Paganelli, G., Galimberti, V. és mtsai: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*, 1997, 349, 1864–1867. – 33. Veronesi, U., Rilke, F., Luini, A. és mtsai: Distribution of axillary metastases by level of invasion An analysis of 539 cases. *Cancer*, 1987, 59, 682–687.

(Cserni Gábor dr., Kecskemét, Pf. 149. 6001)

A Springer Hungarica kiadásában augusztus hónapban megjelenő könyvek

Hervei Sarolta: Neonatalis icterus

Az újszülöttkori sárgasággal kapcsolatos korszerű ismereteket foglalja össze a szerző a napokban megjelenő könyvében. Ismerteti a bilirubin élettani szerepével, a magicterusszal, a hemolitikus betegség megelőzésével, kezelésével, a vércsoport-szerológia új módszereivel, az újszülöttkori icterusszal jelentkező foetopathiák diagnosztikus lehetőségeivel kapcsolatos legújabb tudnivalókat. Ajánljuk a könyvet neonatológusok, hematológusok, gyermekgyógyászok és medikusok figyelmébe.

Ár: 1290,- Ft

Rodé Magdolna: Gyermekkori fog- és szájbetegségek

A gyermekek fogaival foglalkozó primer prevenciós programban résztvevők munkáját segíti a könyv, amely össze-foglalja az ajak, az íny, a fogak, a nyelv és a nyálkahártyák betegségeit, a fogfejlődés, fogzás, fogváltás, fogszabályozás, valamint a fogszuvasodás és fogágybetegségek kérdésköreit. Ajánljuk a kötetet gyermekgyógyászoknak, védőnőknek, pedagógusoknak és érdeklődő szülőknek.

Ár: 1690,- Ft

A kötetek kaphatók lesznek az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhetők a kiadónál levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levél-cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap

(OH 98/32)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Hervei: Neonatalis icterus példányban, 1290,- Ft-os áron,

Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek példányban, 1690,- Ft-os áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén

350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel.

.....
aláírás

HUMAGLOBIN

Intravénásan alkalmazható, vírusinaktivált, liofilizált humán immunglobulin



Hatékonyság:

- Hazai antigének legjobb felismerője
(tartalmazza a Magyarországon előforduló leggyakoribb vírusok, baktériumok, gombák antigénje elleni antitesteket)
- Több, mint szubsztitúció, közvetlen immunológiai hatás
(Fab hatás, opszonizáló hatás, komplement hatás)
- Tartós jelenlét

Vírusbiztonság:

- Hazai önkéntes véradásból származó - HBsAg, - anti-HIV-1, anti-HIV-2, - anti-HCV-re szűrt plazma
- Vírusinaktiváció hőkezeléssel
- Víruseltávolítás a tisztítás során



Liquordiagnosztikai vizsgálatok sclerosis multiplexes betegekben

Seres Erika dr., Bencsik Krisztina dr., Rajda Cecília dr. és Vécsei László dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Neurológiai Klinika (vezető: Vécsei László dr.)

A Poser-féle kritériumrendszer szerinti klinikai és laboratóriumi vonatkozásban definitív sclerosis multiplex diagnózis megállapításához nélkülözhetetlen a liquor cerebrospinalis analízise. A szerzők célja a sclerosis multiplex diagnózis felállításához az általuk a Charcot alapítvány javaslata szerint végzett liquorvizsgálati módszerek ismertetése. A liquoranalízis során fontos, hogy elkülönítsük a normál mennyiségű, a lokálisan szintetizálódó és a sérült vér-liquor gáton keresztül jutó immunoglobulinokat. Az általános gyakorlat szerint liquor és szérumból párhuzamos feldolgozása történik, mennyiségi és minőségi fehérjeanalízis során vizsgálataikban. Lézer nefelometriával 37 klinikailag sclerosis multiplexes betegnél meghatározták az albumint és a G, A, M immunoglobulinokat. Emelkedett IgG indexet találtak 76%-ban, amely lokális IgG szintézisre utal, és ez egy lehetőség a humorális immunválasz bizonyítására. Az albuminhányados, amely a vér-liquor gát integritásának vizsgálatára alkalmas, a referenciatartományon belül volt. Minőségi fehérjeanalízist végeztek agaróz-gél elektroforézissel és izoelektromos fókuszálással. Agaróz-gél elektroforézissel 68%-ban, míg izoelektromos fókuszálással 91%-ban igazolódott oligoklonális gammopátia. Összehasonlítva a kétfajta minőségi fehérjeanalízist, az izoelektromos fókuszálás érzékenyebbnek bizonyult az oligoklonális csíkok kimutatásában, amit az irodalmi adatok is alátámasztanak.

Kulcsszavak: liquor cerebrospinalis, sclerosis multiplex, lézer nefelometria, liquor/szérumból albumin, IgG index, agaróz-gél elektroforézis, izoelektromos fókuszálás (IEF), oligoklonális gammopátia (OGP), vér-liquor gát (VLG)

Az SM liquordiagnosztikai analízisének általánosan elfogadott alapelve, hogy a szérumból, valamint a liquor összetevőit egymással összehasonlítva értékeljük, hiszen a vér-liquor gát funkcionális állapota jelentősen befolyásolhatja az intrathecalisan mért értékeket. A hazai adatok szerint a szétválasztott fehérjefrakciók kimutatásában a mai napig a legtöbb laboratóriumban használatos eljárás az 1972-ben Kerényi és mtsai által kidolgozott agaróz-gél elektroforézis, ezüst festéssel (14). A Mancini-féle radiális immundiffúzióval (19) meghatározhatjuk a liquorban

Analysis of cerebrospinal fluid in patients with multiple sclerosis. The diagnostic criteria postulated by Poser necessitate clinical and laboratory CSF analysis for establishment of the diagnosis of definitive multiple sclerosis. The present paper reports methods for CSF examinations relating to multiple sclerosis with regard to the examinations suggested by the Charcot Foundation. In the course of CSF analysis, it is important to discriminate between the immunoglobulins present in normal amounts, those synthesized locally in pathological quantities and those penetrating across the damaged blood-CSF barrier. Normally, a parallel assay of CSF and serum specimens is carried out in the course of quantitative and qualitative protein analysis. In 37 patients with clinical multiple sclerosis, we determined the albumin and the immunoglobulin classes IgG, IgA and IgM, using laser nephelometry. An elevated IgG index was found in 76% of the cases, which points to local IgG synthesis and might be proof of the humoral immune response. The albumin quotient, which is suitable for examination of the integrity of the blood-CSF barrier, was within the reference range. Qualitative protein analysis was performed by means of electrophoresis on agarose-gel and isoelectric focusing. Agarose-gel electrophoresis revealed oligoclonal gammopathy in 68%, in contrast with the 91% demonstrated by isoelectric focusing. Comparison of the two kinds of qualitative protein analyses indicated that isoelectric focusing was more sensitive for the detection of oligoclonal bands, in support of the literature finding.

Key words: cerebrospinal fluid, multiple sclerosis, laser nephelometry, CSF/serum albumin quotient, IgG index, Agarose-gel electrophoresis, isoelectric focusing, oligoclonal gammopathy, blood-CSF barrier

és a szérumból az albumin, az IgG, IgM és IgA koncentrációt. Hazánkban az albumin és az IgG vonatkozásában a metodikát a Pécsi Orvostudományi Egyetem Idegklinikájának munkacsoportja standardizálta és módosította (15). Az IgM és IgA mérési módszerét az Uzsoki utcai Kórház Neuroimmunológiai Laboratóriumában dolgozták ki (2). Az izoelektromos fókuszálás liquordiagnosztikában történő alkalmazásakor kiemelkedő szerepe volt az OPNI Kémiai Laboratóriumának. A Charcot-alapítvány öt munkamegbeszélést szervezett 1994-ben 12 európai, akkreditált liquordiagnosztikai centrum részvételével, hogy a sclerosis multiplex diagnózisához elengedhetetlenül szükséges, ún. esszenciális tesztre és kiegészítő vizsgálatokra, valamint egyéb, lehetséges labo-

Rövidítések: SM = sclerosis multiplex; Qalb = liquor/szérumból albumin; IEF = izoelektromos fókuszálás; OGP = oligoklonális gammopátia; VLG = vér-liquor gát

ratóriumi vizsgálatokra javaslatot tegyenek (1). Az SM-es beteg liquorának vizsgálatok legfontosabb feladat a humorális immunválasz bizonyítása.

A Charcot-alapítvány esszenciális tesztként a humorális immunválasz igazolására legérzékenyebb metodikának az izoelektromos fókuszálást jelölte meg. A sclerosis multiplex diagnózisához a következő kiegészítő tesztek javasoltak:

- a vér-liquor gát integritásának vizsgálata;
- az IgG index meghatározása;
- a liquor sejtszám mérése.

Választható teszték a következők alkalmazhatók:

- IgM meghatározás;
- IgA meghatározás;
- a szabad kappa és lambda könnyű láncok kimutatása;
- MBP koncentrációjának mérése, továbbá rubeola, morbilli és varicella zoster antitestek lokális szintézisének meghatározása.

A Szent-Györgyi Albert OTE Neurológiai Klinikai Liquordiagnosztikai Laboratóriumában 1996-ban 37 esetben vizsgáltuk meg klinikailag sclerosis multiplex tüneteket mutató betegek liquorát és szérumát. Minden esetben történt rutin liquorvizsgálat, melynek során összfehérjét mértünk és sejtszámot számoltunk. A liquorfehérjék mennyiségi analízisét lézer nefelometriával végeztük. Meghatároztuk az albuminhányadost, IgG, IgM, IgA indexeket. A minőségi fehérjeanalízis során pedig agaróz-gél elektroforézist és izoelektromos fókuszálást (IEF) végeztünk párhuzamosan, és összehasonlítottuk e két vizsgálat érzékenységét oligoklonális gammopathiára (OGP) nézve. Jelen összefoglalás célja, hogy ismertessük a nemzetközi álláspontot a sclerosis multiplex liquordiagnosztikáját illetően és beszámoljunk ezen kritériumok alapján végzett vizsgálataink eredményeiről.

Betegek és módszerek

Laboratóriumunkban 1996-ban a Poser-féle kritériumrendszer szerint (21) 37 klinikailag SM-es beteg liquor- és szérum-fehérjeanalízise történt. A betegek átlagos életkora: 37,08 év (20–67 év között), a férfiak és nők közötti arány 1 : 3.

Az összes páciensnél a liquor makroszkópos vizsgálata után meghatároztuk a liquor sejtszámot Fuchs-Rosenthal kamrában. A talált sejtek százalékos értékelését Sayk-féle ülepítő kamrában végzett ülepítés után festett kenetben végeztük.

A liquorfehérjék mennyiségi meghatározása lézer nefelométerrel történt. A DOSASCAT nephelométerrel (Dosatec GmbH, München) két programban mértünk: az egyik egy általános összfehérje meghatározás, a reagens 40%-os triklórecetsav (TCA Best. Nr. 8005 Dosatec GmbH). A másik módban nagy intenzitású lézerrésszel megvilágítva a szuszpendált antigén-antitest komplexeket, az IgG, IgM, IgA mennyiségi meghatározását egy speciális program segítségével, Reiber metódus szerint (22) a végpont-meghatározással végeztük. A mérés során párhuzamosan mérünk szérum és liquor mintákat, a szérumot IgG, IgA, IgM meghatározásnál 1 : 400, albumin meghatározásnál 1 : 2000-ben hígítjuk fiziológias kony-

hasóoldattal. A liquor esetében 800 mg/l összfehérjéig az IgG, IgA, IgM meghatározásnál a liquort hígítatlanul mérjük be, albumin meghatározásnál 1:10 arányban hígítunk. (Reagensok: RA A-HU albumin Q032805, RA A-HU IgG Q033105, RA A-HU IgA Q033205, RA A-HU IgM Q033305, Dilution buffer S200530, Human serum protein calibrator X090801, Human serum protein low control X093901, Human serum protein high control X094001, DAKO, Glostrup).

A liquorfehérjék minőségi analízisét agaróz-gél elektroforézissel és izoelektromos fókuszálással végeztük. Agaróz-gél elektroforézis során benzinnel, ill. petroléterrel hűtött Kerényi-féle elektroforézis berendezést használtunk. A fehérjefrakciók feltüntetésére ezüst festést alkalmaztunk (14, 16). A minőségi fehérjeanalízist izoelektromos fókuszálással Keir szerint (13) végeztük. Az IEF során liquor és szérum mintákat párhuzamosan alkalmazva 1500 Volton futtatunk, amit préfókuszálás előz meg 500 Volton (MULTIPHOR II, Pharmacia LKB), az általunk használt futtató közeg, 0,5 mm-es agaróz-gél (Agarose IEF, 17-0468-01, Pharmacia, Uppsala), amely pH 3–10 tartományú ampholytet (Pharmalyte, 17-0456-01, Pharmacia, Uppsala) tartalmaz. A liquort hígítatlanul mérjük be, a szérumot 1 : 400 arányban 0,9%-os NaCl-dal hígítjuk. Az elválasztandó fehérjék izoelektromos pontjuknak megfelelően fognak elhelyezkedni. Az oligoklonális IgG csíkok a pH 7,0–9,3-es tartományban 7–15 diszkrét csík formájában tehetők láthatóvá ezüsfestéssel, illetve megbízható kimutatásuk IgG specifikus antitest festéssel lehetséges.

Eredmények

A Poser kritérium alapján vizsgált 37 klinikailag SM-es betegnél végzett lézer nefelometriás vizsgálatoknál az intrathecalis immunglobulin-szintézis 28 esetben igazolódott. Minden esetben emelkedett az IgG index, 12 betegnél az IgM index, 6 betegnél az IgA index is nagyobb volt. 7 betegnél az IgG, IgM, IgA indexek normálértéket mutattak. Két esetben vér-liquor gát károsodást találtunk (1. táblázat).

1. táblázat: Intrathecalis immunglobulin-szintézis mennyiségi analízissel nyert adatai

	Esetszám	%
IgG index ↑	28/37	76
IgM index ↑	12/28	
IgA index ↑	6/28	
IgG, M, A indexek normál értékűek	7/37	19
VLG károsodás	2/37	5

A liquor/szérum albumin (Qalb) átlagértéke $4,95 \times 10^{-3}$ a referenciatartomány között található. Agaróz-gél elektroforézissel 25 esetben oligoklonális gammopatiát (OGP), 3 esetben diffúz gamma-szaporulatot, 1 betegnél keverék típusú ferrogramot láttunk, 8 beteg liquora normális fehérjeeloszlást mutatott.

Az izoelektromos fókuszálás során, a beteg liquorát és szérumát párhuzamosan futtatva, 34 esetben oligoklonális csíkokat találtunk a liquorban a pH 7,0–9,3-as

2. táblázat: Minőségi fehérjeanalízis eredményei

	Agaróz-gél elektroforézis (%)	Izoelektromos fókuszálás (%)
OGP	25/37 (68)	34/37 (91)
Normális fehérjeeloszlás	8/37 (21)	3/37 (9)
Diffúz gamma-szaporulat	3/37 (9)	–
Keverék típusú ferrogram	1/37 (2)	–

regióban. Egy betegnél a szérumban és a liquorban is OGP volt látható ebben a pH tartományban, 3 esetben normális fehérjeeloszlást észleltünk az IEF során (2. táblázat).

A liquor fehérvérszám 32/37 esetben (86%) volt normális, 4/37 esetben (11%) a sejt szám több volt, mint 4/μl, és 1/37 (3%) betegnél volt több, mint 35/μl.

Megbeszélés

A Charcot-alapítvány kiegészítő tesztként javasolja a vér-liquor gát integrálásának vizsgálatát, valamint az IgG index meghatározását. A liquor és szérumban albumin koncentráció és a liquor/szérumban hányadosa jól tükrözi a vér-liquor gát (VLG) állapotát (18). Az albumin egy globuláris fehérje, molekulatömege 69 000. Az albumint csak a máj szintetizálja, tehát csak a szérumból kerül a liquorba, mennyisége nő a vér-liquor gát károsodása esetén. A liquor albumin/szérumban albumin arányától függő, dimenzió nélküli hányados. A lumbalis liquor első 10 ml-ében 15 év alatt 5×10^{-3} , 16–40 év között $6,5 \times 10^{-3}$, 40–60 év között 8×10^{-3} , 60 éven túl $8-9 \times 10^{-3}$ (4). Vizsgálataink során 1996-ban 37 SM-es betegnél az albuminhányados átlagértéke $4,95 \times 10^{-3}$, ami hasonló a nemzetközi irodalmi adatokhoz (5, 6, 27, 28, összefogl. 3).

Az IgG index emelkedése egy lehetőség a humorális immunválasz bizonyítására SM-ben. A lokális IgG szintézist az IgG index-szel adjuk meg. Eredményeink azt mutatták, hogy 76%-ban volt emelkedett az IgG index. Ez megegyezik az irodalomban ismert adatokkal, miszerint SM-es betegek 70–90%-ában található lokális IgG szintézis a liquorban (17). Tourtelotte központi idegrendszeri IgG szintézist mutatott ki SM-es betegek 92%-ában agaróz-gél elektroforézissel (28).

A humorális immunválasz igazolására másik lehetőség az oligoklonális csíkok kimutatása a liquorban. Agaróz-gél elektroforézissel 68%-ban találtunk oligoklonális gammopatiát és 8%-ban diffúz gammaglobulin-szaporulatot. Kerényi és mtsai 1975-ben SM-es betegek 70–90%-ában mutatott ki szubfrakcionált gamma-típusú ferrogramot a liquorban (16). E technikának érzékeny pontja az egyenletes hűtés, ami a szubfrakciók szétválásához szükséges, valószínűleg ennek a hiánynak tudható be, hogy 8%-ban találtunk diffúz gamma-globulin szaporulatot.

Az oligoklonális csíkok igazolása legérzékenyebben izoelektromos fókuszálással detektálhatók, a Charcot-alapítvány esszenciális tesztként jelöli meg az SM liquor-diagnosztikájában (1). Valamennyi SM-es betegnél végeztünk IEF-t és 91%-ban találtunk a liquorban oligoklonális IgG-t. Hasonló adatokat találtak Mehta és mtsai

(20), Chu és mtsai (7) 95%-ban mutattak ki oligoklonalitást sclerosis multiplexes betegek liquorában. Izoelektromos fókuszálással sem igazolódott OGP 9%-ban. Ez annak tudható be, hogy első attackos SM-es betegekről van szó, és a betegség korai szakaszában végzett lumbalpunkció negatív liquorletet eredményezhet.

Összehasonlítva az agaróz-gél elektroforézist és az IEF-t saját anyagunkban, azt tapasztaltuk, hogy az izoelektromos fókuszálással sokkal érzékenyebben detektálhatók az oligoklonális csíkok, amit az irodalom is alátámaszt (24). Az IEF fokozott érzékenységu technika, rutinszerűen megkülönbözteti az oligoklonális csíkokat a definitív SM-es betegek 90%-ában, a valószínű SM-es betegek 40–60%-ában és lehetséges SM-ben 20–30%-ban (8–11, összefogl. 3).

Az IgM mennyiségi meghatározása liquorban, az IgM-index kiszámítása választható teszt az SM diagnózisában. Vizsgálataink során 37%-ban találtunk emelkedett IgM indexet SM-es betegeknél. Kaiser (12), Sharief és mtsai (23) és Sindic és mtsai (25) intrathecalis IgM-termelést találtak – technikától függően – az SM-es betegek 30–60%-ában. Kevésbé értékes információ az SM diagnózisában, klinikai jelentősége abban van, hogy a betegség progressiójával az intrathecalis IgM értéke csökken, míg a körkép korai szakaszában gyakrabban mutat emelkedett értéket. Az IgA analízise is választható teszt, azonban mind mennyiségi, mind minőségi technikákkal végzett vizsgálatok kísérték a laboratóriumi vonatkozásban határozott SM-ben.

Az egyéb választható tesztek (MBP mérése rubeola, morbilli, és varicella zoster antitestek lokális szintézisének meghatározása) pedig rutinszerűen nem alkalmazhatók, elvégzésük kutató laboratóriumokban javasolt.

Lényeges hangsúlyozni, hogy a mai napig nincs az SM-re kizárólagosan jellemző laboratóriumi lelet, cél-szerű ezért a lehető legtöbb, a diagnózis valószínűségét erősítő, a terápiás beavatkozások megválasztását segítő vagy a betegség prognózisára utaló adat nyerése.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki dr. Lendvai Béla főorvos úrnak (OPNI Kémiai Laboratórium, Budapest), hogy lehetővé tette, hogy laboratóriumában, munkatársa Tothné Fisher Lili segítségével az IEF útmutató lépéseit megtekinthettük. Ezúton mondunk köszönetet lelkiismeretes munkájukért Szűcs Péterné és Nagy Lászlóné szakasszisztenseknek.

IRODALOM: 1. Andersson, M., Alvarez-Cermeno, J., Bernardi, G. és mtsai: Cerebrospinal fluid in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus report. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1994, 57, 897–902. – 2. Barack, K., Szegedy, L.: A liquor cerebrospinalis IgM és IgA koncentrációjának mérése módosított radiális immundiffúziós módszerrel. Ideggyógyászati Szemle, 1992, 45, 220–226. – 3. Bencsik, K., Klivényi, P., Vécsei, L.: Liquordiagnosztika. Springer Hungarica, Budapest, 1996. – 4. Blennow, K., Fredmann, P., Wallin, A. és mtsai: Protein analysis in cerebrospinal fluid. Eur. Neurology, 1993, 33, 126–128. – 5. Blennow, K., Fredmann, P., Wallin, A. és mtsai: Protein analysis in cerebrospinal fluid. Eur. Neurology, 1993, 33, 129–133. – 6. Blennow, K., Fredmann, P., Wallin, A. és mtsai: Protein analysis in cerebrospinal fluid. Eur. Neurology, 1993, 33, 134–142. – 7. Chu, A. B., Sever, J. L., Madden, D. L. és mtsai: Oligoclonal IgG bands in cerebrospinal fluid in various neurological diseases. Ann. Neurology, 1983, 13, 434–439. – 8. Ersmark, B., Siden, A.: Isoelectric focusing of CSF proteins and future evolution of multiple sclerosis: A clinical follow-up. J. Neurology, 1984, 231, 117–121. – 9. Farrell, M. A., Kaufmann, J. C. E., Gilbert, J. J. és

mtsai: Oligoclonal bands in multiple sclerosis: clinical-pathologic correlation. *Neurology*, 1985, 35, 212–218. – 10. Glynn, P., Gilbert, H. M., Newcombe, J. és *mtsai*: Analysis of immunoglobulin G in multiple sclerosis brain: Quantitative and isoelectric focusing studies. *Clin. Exp. Immunology*, 1982, 48, 102–110. – 11. Hossein, Z. Z., Johnson, K. P.: Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid proteins in diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology*, 1981, 31, 70–76. – 12. Kaiser, R.: Affinity immunoblotting: rapid and sensitive detection of oligoclonal IgG, IgA and IgM in unconcentrated CSF by agarose isoelectric focusing. *J. Neurol. Sci.*, 1991, 103, 216–225. – 13. Keir, G., Luxton, R. W., Thompson, E. J.: Isoelectric focusing of cerebrospinal fluid immunoglobulin G: an annotated update. *Ann. Clin. Biochem.*, 1990, 27, 436–443. – 14. Kerényi, L., Gallyas, F.: A highly sensitive method for demonstrating proteins in electrophoretic, immunoelectrophoretic and immuno-diffusion preparations. *Clin. Chim. Acta*, 1972, 38, 665–667. – 15. Kerényi L., Koltai M., Pálffy G.: Determination of the minimal amount of IgG synthesized within the central nervous system in different neurological diseases. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.*, 1979, 36, 367–373. – 16. Kerényi, L., Hegedűs, K., Pálffy, G.: Characteristic gammaglobulin subfractions of native CSF in multiple sclerosis. *Brain Res.*, 1975, 87, 123–125. – 17. Laterre, E. C., Callewaert, A., Heremans, J. F. és *mtsai*: Electrophoretic morphology of gamma globulin in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis and other diseases of the nervous system. *Neurology*, 1970, 20, 45–55. – 18. Link, H., Tibbling, G.: Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and CSF. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1977, 37, 391–396. – 19. Mancini, G., Carbonara, A., Heremans, J.: Immunochemical quantitation of antigens by radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 1965, 2, 239–244. – 20. Mehta, P. D.,

Patrick, B. A.: Detection of oligoclonal bands in unconcentrated CSF: Isoelectric focusing and silver staining. *Neurology*, 1983, 33, 1365–1368. – 21. Poser, C. M., Paty, D. W., Scheinberg, L. és *mtsai*: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann. Neurol.*, 1983, 13, 227–231. – 22. Reiber, H., Felgenhauer, K.: Protein transfer at the blood cerebrospinal fluid barrier and the quantitation of the humoral immune response within the central nervous system. *Clin. Chim. Acta*, 1987, 163, 319–328. – 23. Sharief, M. K., Thompson, E. J.: Distribution of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM bands in neurological diseases: a comparison between agarose electrophoresis and isoelectric focusing. *J. Neurol. Sci.*, 1992, 109, 83–87. – 24. Sellebjerg, F., Christiansen, M.: Qualitative assessment of intrathecal IgG synthesis by isoelectric focusing and immunodetection: interlaboratory reproducibility and interobserver agreement. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1996, 56, 135–143. – 25. Sindic, C. J. M., Monteyne, P., Laterre, E. C.: Occurrence of oligoclonal IgM bands in the cerebrospinal fluid of neurological patients: an immunoaffinity-mediated capillary blot study. *J. Neurol. Sci.*, 1994, 124, 215–219. – 26. Thompson, E. J., Kaufmann, P., Shortman, R. C. és *mtsai*: Oligoclonal immunoglobulins and plasma cells in spinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Br. Med. J.*, 1979, 1, 16–17. – 27. Tibbling, G., Link, H., Öhman, S.: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I Establishment of reference values. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1977, 37, 385–390. – 28. Tourtelotte, W. W., Ma, B. I.: Multiple sclerosis: The blood-brain barrier and the measurement of de novo central nervous system IgG synthesis. *Neurology*, 1978, 28, 76–83.

(Vécsei László dr., Szeged, Pf. 397. 6701)

Tisztelt Olvasó!

Az *Orvosi Hetilap*ot kiadó **Springer Hungarica** az elmúlt hónapokban jelentős változásokat élt meg. A korábbi kizárólagos tulajdonos, a németországi székhelyű, ám jelenleg már világhálózattal rendelkező, nagy hírnévű tudományos könyvkiadó, a Springer-Verlag tulajdonrészének jelentős hányadát eladta – és ezzel a lépésével a kiadó tevékenységének újabb lendületet adott. A belépett új tagok éppúgy elkötelezettjei a magyar nyelvű orvosi szakkönyvkiadásnak, mint a korábbi anyacég, de célként tűzték ki az egészségügyi felvilágosító irodalom mind szélesebb körben történő terjesztését is.

Természetesen kiemelt helyet kap továbbra is a Springer Hungarica tevékenységében az *Orvosi Hetilap* kiadása. A korábbi olvasói felmérésekből levont igényeknek megfelelően a lap tovább korszerűsödik, ám eddigi értékeit messzeemenően megtartja. Mind a szerkesztőség, mind a kiadó vezetése azon fáradozik, hogy a közel 140 éves orvosi szakfolyóirat frissességével, érdekességeivel ne matuzsálemként, hanem érett fiatal felnőttként kerüljön az orvosi szakfolyóiratok piacára.

Miután a kiadó új vezetése jól ismeri az egészségügy és az abban dolgozók szűkös anyagi helyzetét, bemutatkozásképpen, a képzés és továbbképzés támogatásaként *rendkívüli vásárlási akciót* szervez minden érdeklődő számára. Az akcióba bevonja a kiadó eddig megjelent és még kapható valamennyi kötetét, természetesen beleértve az ez évi új kiadványokat is.

A kedvezményes vásárlási akcióra 1998. szeptember 1. és október 31. között kerül sor a kiadó Budapest IV., Csányi László utca 36. sz. alatti raktárában, munkanapokon 8 és 18 óra között.

Figyelem! A kedvezmény kizárólag a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetében érvényes, és egyéb – az Orvosi Hetilap előfizetőit megillető illetve kongresszusi – kedvezménnyel nem vonható össze.

A kedvezményes ajánlatok az Orvosi Hetilap hasábjain folyamatosan megjelennek. Részletes felvilágosítással a kereskedelmi osztály dolgozói szívesen állnak az érdeklődők rendelkezésére a 370-0599 telefonon.

Springer Hungarica Kiadó
Tasnádi Zoltán
ügyvezető igazgató

Chlamydia pneumoniae fertőzöttség myocardialis infarctus és angina pectoris eseteiben

Erdei Antal dr., Simon Gyula dr. és Hovanecz Katalin dr.

Bugát Pál Kórház, Gyöngyös, I. Belgyógyászati-Kardiológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Erdei Antal dr.)

Prospektív, nyílt vizsgálatot végeztünk azzal a céllal, hogy adatokat nyerjünk ellátási területünkről myocardialis infarctus és angina pectoris miatt felvett betegeink Chlamydia pneumoniae fertőzöttségéről. Hetven év alatti, egymást követően felvett betegeket vizsgáltunk. Az antitest vizsgálat immunfluoreszcenciás módszerrel történt. Huszonhat férfi (36–70 évesek, átlagos életkor 53,4 év) és 10 nő (47–70 évesek, átlagos életkor 57,7 év) diagnózis szerinti megoszlása: 24 akut myocardialis infarctus, 10 angina pectoris (két beteg régebben szenvedett myocardialis infarctust). A betegek antitest-szint szerinti csoportosítása: negatív 5 (a vizsgált betegek egyhete), alacsony titer 12, közepes vagy jelentős titer 11, perzisztáló infectio 5, friss fertőzés 3. Ezen friss fertőzésnek tartott 3 esetet ismertetjük.

Kulcsszavak: Chlamydia pneumoniae, infarctus myocardi, angina pectoris

Chlamydia pneumoniae infection in patients with myocardial infarction and angina pectoris. In a prospective open study we investigated Chlamydia pneumoniae infections in 36 consecutively admitted patients: 26 males, mean age 53,4 yr, range 36–70 yr, 10 females mean age 57,7 yr, range 47–70 yr, suffering myocardial infarction (24 acute, 2 previous) or angina pectoris (10). Antibody serum levels were measured by the immunofluorescent method and they were as follows: negative 5, low 12, medium/high 11, chronic infection 5, recent infection 3. The 3 cases considered as recent infections are described in detail.

Key words: Chlamydia pneumoniae, myocardial infarction, angina pectoris

1943-ban az argentin Quiroga figyelte meg, hogy obliteráló arteriosclerosisos betegekben a Frei-teszt sok esetben pozitív. Ez a vizsgálat lymphogranuloma venereum diagnózisában volt használatos, a Chlamydia iránti hypersensitivitást mutatta. Coutts 1945-ben a lymphogranuloma venereumot az arteriosclerosis lehetséges okozójaként említi. Finn szerzők 1988-ban tételezték fel az akkor néhány éve ismert Chlamydia pneumoniae és a koszorúér-betegség, myocardialis infarctus kapcsolódását (15).

Betegek és módszer

Prospektív, nyílt vizsgálatot végeztünk azzal a céllal, hogy felderítsük myocardialis infarctus, illetve angina pectoris miatt kezelt betegeinkben a Chlamydia pneumoniae fertőzöttséget.

Hetven éven aluli betegeket vontunk be a vizsgálatba, akut myocardialis infarctus miatt 4 hónapos időszakban egymást követően felvettek alkották a vizsgáltak többségét, és ez idő alatt kezelt instabil anginás betegeket is vizsgáltunk.

Harminchat beteget vizsgáltunk, 26 férfit (átlagos életkor 53,4 év, 36–70 év között) és 10 nőt (átlagos életkor 57,7 év, 47–70 év között). Diagnózis szerinti megoszlásuk: akut myocardialis infarctus 24; régi infarctus 2; angina pectoris 10.

A szerológiai vizsgálatot az Országos Közegészségtani Intézetben Marton Anna dr. és munkatársai végezték, immunofluoreszcenciás módszerrel.

Az antitest-titer és azok konstellációja, dinamikája alapján az értékeket a kiértékelés során csoportosítottuk:

1. negatív, IgG 1 : 16 alatt;
2. alacsony, ill. régi infectióra utaló titer, 1 : 16–128;
3. közepes IgG, 1 : 128 és 512 között, jelentős: előlött;
4. perzisztáló fertőzés AT jelei: jelentős IgG és IgA;
5. friss infectio: IgM pozitivitás és/vagy két vizsgálat között megemelkedett IgG titer.

A vizsgálatba vont betegeken rizikófaktorok jelenlétét is kerestük, a vizsgált 9 rizikófaktor: dohányzás, fibrinogén-, összkoleszterin-, triglicerid-, húgysavemelkedés, obesitas, hypertonia, diabetes mellitus jelenléte, és alacsony HDL koleszterin.

Eredmények

Betegeinket a Chlamydia pneumoniae antitest szint és az esetleges akut infectióra utaló klinikai jelek alapján a következőképpen csoportosítottuk:

negatív	5
alacsony titer	12
közepes vagy jelentős titer	11
perzisztáló infectio (IgG és IgA jelentős)	5
friss infectio (IgG és IgM)	3

Chlamydia pneumoniae antitestszint szerint negatív a betegek egyhete, a többi beteg antitest titere arra utalt, hogy valamikor átestek Chlamydia pneumoniae fertőzésen. Nyolc betegen az immunválasz erőssége arra enged következtetni, hogy a fertőzés hónapokon belül következett be, vagy a kórokozó perzisztál a szervezetben.

Részletesebben említjük azokat a betegeket, melyeket akut infectiónak minősítettünk.

Mindhárom beteg akut myocardialis infarctus miatt nyert felvételt osztályunkra. *Első beteg:* 40 éves férfi, akut inferior infarctus tünetei miatt vettük fel. A kórházi kezelés harmadik napján láz, hasi görcsök, leucocytosis, proteinuria, mikroszkópos haematuria, se kreatinin emelkedés jelentkezett. Hasi colicája napokon át kifejezett volt, többször négykézláb, összekuporodott helyzetben találtuk. Nem zárható ugyan ki a felsorolt tünetek hátterében sztreptokináz kezelést követő immunkomplexek szerepe sem, a Chlamydia pneumoniae IgM pozitivitása alapján azonban az a valószínű, hogy a myocardialis infarctus friss Chlamydia infectio során következett be. I. IgG 1: 256, IgA >128, IgM pozitív. II. IgG 1: 128, IgA 1: 64, IgM pozitív.

Második beteg: a 42 éves férfin az akut anteroseptalis infarctust a beteg által influenzaszerűnek mondott betegség előzte meg, a savóminták Ig szintváltozást mutattak. I. IgG 1:16, IgA >1: 128, II. IgG 1: 64, IgA 1: 64, III. IgG <1: 8, IgA <1: 8.

Harmadik beteg: 53 éves férfin az infarctus zajlását követő antitest emelkedést utalt a közelmúltban zajlott infectiora. I. IgG 1: 1024–2048, IgA <1: 32; II. IgG 1: 2048, IgA >1: 128; III. IgG 1: 1024–2048, IgA változatlan.

A friss fertőzést hordozó 3 betegnek 2, 0, ill. 2 rizikófaktorok voltak, míg a vizsgált összes betegben a fenti rizikófaktorok közül átlagosan 2,9 volt megfigyelhető.

Megbeszélés

A Chlamydia pneumoniae Gram-negatívan festődő baktérium, mely obligát intracellularis parazita. A gazdasejt energetikai rendszerét felhasználva szaporodik, a sejtben elemi, ill. reticularis testekként van jelen. Ezek a sejt elpusztítása után a keringésbe kerülnek, és más sejteket fertőznek meg. A Chlamydia elsősorban a levegőn át terjed, de fekális-orális úton is lehetséges a terjedése.

Muhlestein 1996-ban coronaria atherectomiás törmelékben mutatta ki a Chlamydia pneumoniae-t, a vizsgált 90 eset 79%-ában (10). Azóta nem reumás aortabílyműtét-szükséglet műtéti anyagaiban és hasi aorta atheroscleroticus laesioiban is megtalálták a kórokozót (4, 5). *Ramirez* szívtranszplantáció után coronaria atheromás laesióból 1 esetben kitenyésztette (12). Cerebrovascularis betegségben szenvedőkben nagy arányban találtak szerológiai pozitivitást (3, 17).

Az atheroscleroticus érbetegség és egyes infektív ágensek összekapcsolása más kórokozók, pl. a Helicobacter pylori és a cytomegalia vírus vonatkozásában is felmerült, azonban az adatok ellentmondásosak (1, 11). *Burány* professzor szóbeli közlése szerint egy vajdasági faluban Coxiella járvány után az infarctusos esetek halmozódását figyelték meg.

Vita tárgya, hogy a Chlamydia pneumoniae hozzájárul-e az atheroscleroticus érbetegség progressziójához, vagy heveny vascularis események kialakulásához. Kétségeket támaszt oki szerepét illetően a lakosság nagy átfertőzöttsége (7, 9), valamint az, hogy a nagyobb Chlamydia pneumoniae járványokat nem követi a myocardialis infarctus prevalencia növekedése. Felmerül az is, hogy a már kialakult atheroscleroticus laesióban megtelepszik a kórokozó, ártatlan colonisatióként.

Számos érv, megfigyelés szól amellett, hogy ezen infectív ágensnek kóroki szerepe van az atheroscleroticus folyamatban. A Chlamydia pneumoniae ellen termelődött IgA emelkedett titere és lipopoliszaharidját (LPS) tartalmazó immunkomplex jelenléte független rizikófaktorok bizonyult ischaemiás szívbetegségben,

négyezer fős populáció prospektív vizsgálata során (14). Coronariabetegek között nagyobb a specifikus keringő immunkomplexek jelenléte, mint a kontrollcsoportban (8).

A Chlamydia hősokk-proteint termel, mely autoimmun választ válthat ki (7). Azokban a sejtekben mutatható ki leginkább – endothel, érfal macrophag és simaizomsejt – melyekben az atheroscleroticus kórfolyamat zajlik (6). A Chlamydia LPS emeli a trigliceridszintet, a prokoaguláns aktivitást, fokozza a thrombocytaadhaesiót, csökkenti a HDL-koleszterin-szintet (2, 7). Az atheromásban nagyobb mennyiségben található, mint a normál érfalban (3).

Saját vizsgálatunkat értékelve megállapítható, hogy a vizsgált betegcsoportban magas Chlamydia pneumoniae átfertőzöttséget találtunk. Kontrollcsoportot nem állt módunkban vizsgálni, a rendelkezésre álló 8 éves magyarországi adatok szerint a lakosság IgG pozitivitása igen magas – a 30–50 év közötti 76 fő mintából 60 volt pozitív. Más országokban mért adatok szerint a középkorú lakosság kb. 50%-a IgG pozitív. A férfiak nagyobb arányban pozitívak, mint a nők. A viszonylag kislétszámú betegcsoport vizsgálatából ugyan következtetéseket nem lehet levonni, de úgy gondoljuk, hogy az infekción és coronaria eseményen átesett betegek csoportja megfigyelésre mindenképpen érdemes.

Mivel a krónikus és a perzisztáló Chlamydia pneumoniae fertőzés és a coronariatörténések kapcsolata mellett számos adat szól, felmerül a kérdés, hogy a kórokozó eradikációja segíthet-e a szekunder, esetleg a primer prevencióban. Intracelluláris kórokozóról lévén szó, a tetraciklinek, makrolidok, fluorokinolonok alkalmazása jön szóba. Nem ismerünk ezi irányú ajánlást, az antibiotikum kezelés kockázatát és előnyét felmérő vizsgálat ezen a területen még nem áll rendelkezésre, az eradikáció indikációs köre, optimális módszere még a megvitatás szakaszáig sem jutott el. Úgy gondoljuk, hogy olyan betegcsoportban, amelyben a koszorúérbetegség súlyos veszélyeztetettséget jelent a beteg számára és perzisztáló vagy akut Chlamydia pneumoniae fertőzés áll fenn, antibiotikus kezelés előny-kockázat viszonya kedvező lehet.

Mivel a reinfekció és antibiotikum expozíció egyaránt gyakori a népességben, valamely antibiotikus kezelés hosszú távú értékét bizonyítani a Chlamydia pneumoniae hordozás, a fertőzött állapot megszüntetésében nem lesz könnyű feladat.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki Marton Anna dr.-nak és Kaposi Tamásnének, (Országos Közegészségügyi Intézet) az immunfluoreszcenciás vizsgálatok elvégzéséért.

IRODALOM: 1. Blasi, F., Denti, F., Erba, M. és mtsai: Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. J. Clin. Microbiol., 1996, 34, 2766–2769. – 2. Fryer, R. H., Woods, M. I., Rodgers, G. M.: Chlamydia species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity (abstract). Clin. Res., 1994, 42, 83A. – 3. Grayston, J. T., Cho-chou Kuo, Coulson, A. S. és mtsai: Chlamydia pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation, 1992, 115, 3397–3400. – 4. Juvonen, J., Leirila, A., Juvonen, T. és mtsai: Detection of Chlamydia pneumoniae in human nonrheumatic stenotic aortic valve. National Public Health Institute, 1997, 5, 1054–1059. – 5. Juvonen, J., Juvonen, T., Laurila, A. és mtsai: Demonstration of Chlamydia pneumoniae in the walls of abdominal aortic aneurysm. J. Vasc. Surg., 1997, 3, 499–505. – 6. Kaukoranta, T. S. S., Saikku, P., Leinonen, M. és mtsai: Growth of Chlamydia pneumoniae (Cpn) in endothelial cells compared to their cell types. In: Mardh, P. A., La Placa, M., Ward, M. (eds.): Proc. ur. Soc. Chlamydia Res.

Uppsala University, 1992, 168 old. – 7. *Leinonen, M.*: Pathogenetic mechanism and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. *Europ. Heart J.*, 1993, 14, 57–61. – 8. *Linnanmaki, E., Leinonen, M., Mattila, K. és mtsai*: Chlamydia Pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation*, 1993, 87, 1130–1134. – 9. *Marton, A.*: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae: Klinikum, epidemiologia, diagnosztika és therapia. *Infectologia és Klinikai Mikrobiológia*. 1996, 3, 28–33. – 10. *Muhlestein, J. B., Hammond, F. H., Carlquist, J. F. és mtsai*: Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. 1996, 27, 1555–1561. – 11. *Nieto, F. J., Adam, E., Sorlie, P. és mtsai*: Cohort study of Cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intima-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*, 1996, 94, 922–927. – 12. *Ramirez, J. A.*: Isolation of Chlamydia pneumoniae from the coronary artery of a patient with coronary athero-

sclerosis. *Ann. Int. Med.*, 1996, 125, 979–982. – 13. *Saikkku, P.*: Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor in acute myocardial infarction. *Europ. Heart J.*, 1993, 14, 62–65. – 14. *Saikkku, P., Leinonen, M., Tenkanen, L. és mtsai*: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann. Int. Med.*, 1992, 116, 273–278. – 15. *Saikkku, P., Mattila, K., Nieminen, M. S. és mtsai*: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, Twar, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *The Lancet*, 1988, 332, 983–985. – 16. *Troy, C. J., Peeling, R. W., Ellis, A. G. és mtsai*: Chlamydia pneumoniae as a new source of infectious outbreaks in nursing homes. *JAMA*, 1997, 277, 1214–1218. – 17. *Wimmer, M. L., Sandmann, S. R., Saikkku, P. és mtsai*: Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease. *Stroke*, 1996, 27, 2207–2210.

(Erdei Antal dr., Gyöngyössolymos, Virág u. 75. 3231)

Kardiológia tárgyú szakkönyvek a Springer Hungarica Kiadó készletéből

Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában

Már magyar nyelven is kapható a világszerte méltán népszerű *Drugs for the Heart* című könyv. Az Opie professzor köré szerveződött rangos szerzőgárda közel 700 oldalon foglalta össze mindazt, amit a kardiológiában alkalmazott terápiáról tudni kell. 72 vonalas ábra és számos nagyméretű, áttekintő táblázat segíti az olvasót a leírtak megértésében. A könyvet Gyenes Gábor dr., Kancz Sándor dr. és Müllner Erika dr. fordította és Ofner Péter dr. lektorálta. Ára: 3900,- Ft

Cserhalmi Livia: Szívelégtelenség

A szívelégtelenséget ma a legjelentősebb cardiovascularis szindrómának tekinthetjük. A krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek kezelésének, gondozásának igénye világszerte egyre nagyobb probléma, s a gyakori kórházi ápolás ellenére a halálozási arány a malignus betegségekével megegyező. A legújabb szemlélet szerint a szívelégtelenség multiszisztémás kórkép, amelyet a szívizom strukturális és funkcionális elváltozásán alapuló cardialis funkciózavar mellett elsősorban a neuroendokrin szabályozás rendellenességei jellemeznek. A szemléleti változásokat összefoglaló kézikönyv szerzője a hatalmas nemzetközi szakirodalom rövid, magyar nyelvű összefoglalására vállalkozott. A kötet áttekintést nyújt a szívelégtelenségnek az elmúlt évtizedben kialakult modern patofiziológiai, klinikai és terápiás vonatkozásairól, a gondozás elveiről. A könyv segítséget nyújt a témában már alapismeretekkel rendelkező belgyógyászoknak, kardiológusoknak és szakorvosjelölteknek. Ára: 1390,- Ft

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhetők a kiadónál levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap

(OH 98/32)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában példányban, 3900,- Ft-os áron,

Cserhalmi: Szívelégtelenség példányban, 1390,- Ft-os áron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címet:

Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén

350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel.

.....
aláírás

INNOGEM®

(gemfibrozil)

300 mg kapszula

**Hatékony lipidszint szabályzó
a gyógyszeresen kezelhető
hiperlipoproteinaemiák
minden típusában**

Alkalmas az ISZB rizikófaktorai
közül az emelkedett vérsírszint
(triglycerid, koleszterin) hatékony
csökkentésére

Kedvezően befolyásolja az athe-
rogen dyslipidaemia syndromát

Már 900 mg/nap dózisban is
hatékony (II.b, IV. típus)



További információ beszerezhető:
EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság
Termék Osztály
1087 Budapest, Kerepesi út 19.
Tel.: 113-3803



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RÉSZVÉNYTÁRSASÁG

Kearns–Sayre-szindróma

Hertelendy Anna dr.¹, Szigeti Zoltán dr.¹, Reichard Lilla dr.¹, Marek Péter dr.² és Sági Zoltán dr.³

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórház, Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Szigeti Zoltán dr.)¹,
 Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Szemészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Marek Péter dr.)²,
 Fővárosi Önkormányzat, Szent János Kórház, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Bodó Miklós dr.)³

A szerzők egy ritkán előforduló tünetegyüttest ismertetnek, mely progresszív extraocularis szemizombénulással, retinalis pigmentelváltozással, és a szív ingervezetési zavarával jár. A betegség a mitokondriális cytopathiák csoportjába tartozik. Az eset kapcsán kitérnek a diagnosztikus lehetőségekre, különös tekintettel a szemizom elektromiográfiás vizsgálatára, a klinikai tünetekre, a betegség patomechanizmusára és a terápiás lehetőségekre.

Kulcsszavak: ophthalmoplegia, ptosis, mitochondrium, génmutáció

Kearns–Sayre-szindróma. The authors describe a rare group of symptoms, resulting in progressive external ophthalmoplegia, retinal pigment epithelial dysfunction and cardiac conduction disturbance. The illness belongs to the group of mitochondrial cytopathies. The case extends over the diagnostic possibilities, with special attention on electromyographic diagnostic, clinical symptoms, pathomechanism of the disease, and the therapeutic possibilities.

Key words: ophthalmoplegia, ptosis, mitochondria, gene mutation

A Kearns–Sayre-szindróma (KSS) egy tünetegyüttes, melynek három legfontosabb jellemzője, a krónikus progresszív ophthalmoplegia externa (CPEO), pigment retinopathia és szívblokk. A jelenlegi vizsgálatok alapján a mitokondriális eredetű betegségek csoportjába sorolják (1. táblázat).

Esetismertetés

B. Gy. 69 éves férfibeteg fiatal kora óta tudott bal oldali ptosisáról. 40 éves korában észlelte, hogy bal szemét nehezen tudja nyitni. Jobb oldalon is ptosis látható, de ez a látását nem zavarja. 1998 februárjában bal szem ptosis ellenes műtétjére vettük fel osztályunkra, mivel látása jobb szemén is megromlott.

A szemmozgások vizsgálata során láthatóvá vált a bulbusok minden irányra kiterjedő mozgáskorlátozottsága. A beteg két látásról nem számol be (1. a, b és c ábra). Visus jobb odalon: 0,5 ünj, bal oldalon 0,8–1,0 D cyl 165° = 1,0. Látótér vizsgálatkor jobb oldalon centrocoecalis scotoma, bal oldalon relatív centális scotoma mutatható ki. A funduson a maculában pigment-egyenletlenség (2. ábra), valamint a jobb oldalon decolorált papilla látható.

Anamnézisben 1946-ban átmeneti hyperthyreosis, 1994-ben lezajlott myocardialis infarctus szerepel. Az ekkor végzett izotóp ventriculographia cardiomyopathiára utaló csúcsi-septalis, valamint posterolateralis és inferior hypokinesist mutatott. 1995-ben hemodinamikai zavart okozó bradycardia és III. fokú A-V blokk miatt pacemaker implantatio történt. A vizsgálatok során mérsékelten emelkedett se-laktát (2,6 mmol/l), és

1. táblázat: Mitochondriális cytopathiák tünetei [Borchert szerint (2)]

	KSS	MERRF	MELAS	Leber
Ophthalmoplegia	+			
Degeneratio retinae	+			
Atrophia n. optici		+		+
Kérgi vakság			+	
Ataxia	+	+		
Epilepsia		+	+	
Szívrítmus zavar	+			+
Növekedési zavar	+	+	+	
Lactat acidosis	+	+	+	
Halláskárosodás	+	+	+	
„Ragged-red” rostok	+	+	+	

emelkedett CK értéket találtunk (250 U/l). Az ERG vizsgálat döntően csap típusú eltérést mutatott. A jobb oldalon kioltott, bal oldalon szubnormális (b-hullám ampl. 107 µV) photopicus választ adott. A VEP vizsgálat mindkét oldalon csökkent amplitudójú kiválasztott választ regisztrált.

Dantec-Keypoint típusú EMG készülékkel elvett electromiogram a musculus levator palpebrae myopathiás jellegű elváltozását mutatta (3. ábra). Jellemző volt, hogy a kifejezett paresis ellenére az izom elektromos tevékenysége megtartott. A sűrű interferencia kép mellett kisfokú amplitúdócsökkenés és polyphasia volt látható. A Tensilon (Camsilon) teszt negatívítása a myasthenia gravist kizárta (12).

A CT-vizsgálat negatív eredménnyel zárult. MRI a pacemaker miatt nem volt végezhető.

A ptosis ellenes műtét során a musculus levator palpebrae-ből kimetszettünk, majd szövettani vizsgálatot végeztünk, amely fénymikroszkóposan ép izomszerkezetet mutatott. Elektronmikroszkóposan azonban kórosan felszaporodott, változó nagyságú, néhol myelin figurákra emlékeztető, zárványokat is tartalmazó mitokondriumok voltak megfigyelhetők (4. ábra).

Rövidítések: CK = kreatin kináz; ERG = elektroretinográfia; VEP = vizuális kiváltott választ; EMG = elektromiográfia; KSS = Kearns–Sayre-szindróma; CPEO = krónikus progresszív ophthalmoplegia externa; ATP = adenosin trifoszfát; mtDNS = mitokondriális deoxiribonukleinsav; MERRF = myoclonus epilepsy with ragged red fibers; MELAS = mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episode



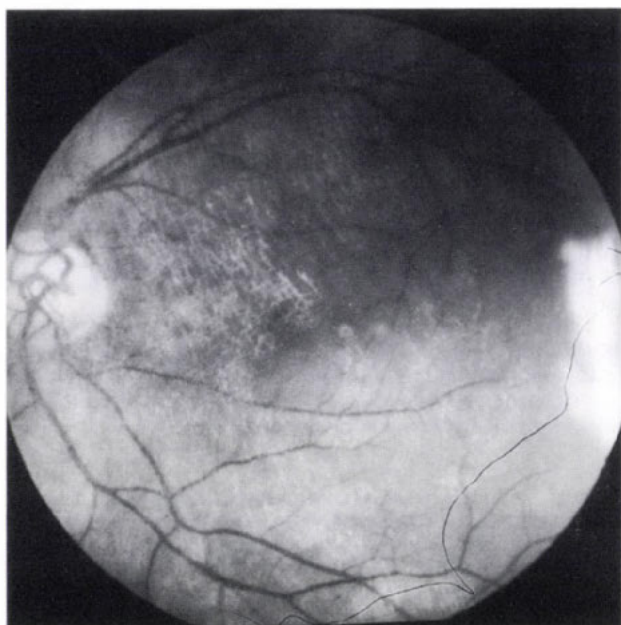
1. a. ábra: A bulbusok maximális kitérése felfelé tekintéskor



1. b. ábra: Primer szemállás



1. c. ábra: A bulbusok maximális kitérése lefelé tekintéskor



2. ábra: A bal fundus hátsó pólusán látható atípusos pigmentelváltozás

Megbeszélés

1868-ban *Graefe* írta le először a krónikus szemizom-bénulást, mely progresszív, és teljes mozgáskorlátozottságot okoz, ptosisal társulva. 1951-ben még szemmozgató idegmag laesiojának tartották ezt a betegséget. 1958-ban *Kearns* és *Sayre* írta le először két betegüknél a CPEO-t, atípusos retinalis pigmentzavarral és szívblokkal (5). A klinikai tünetek kezdete átlagosan kb. a huszadik életévre tehető, a ptosis az első manifesztáció. A ptosis általában kétoldali, bár egyoldali kezdetről is beszámoltak. A betegen kompenzatorikus fejtartás alakul ki. Gyakran a ptosis teljessé válik. A szemmozgáskorlátozottság is gyakran szimmetrikusan alakul ki, és a betegek nem panaszkodnak kettős látásról. A ptosis okozza az egyetlen panaszt.

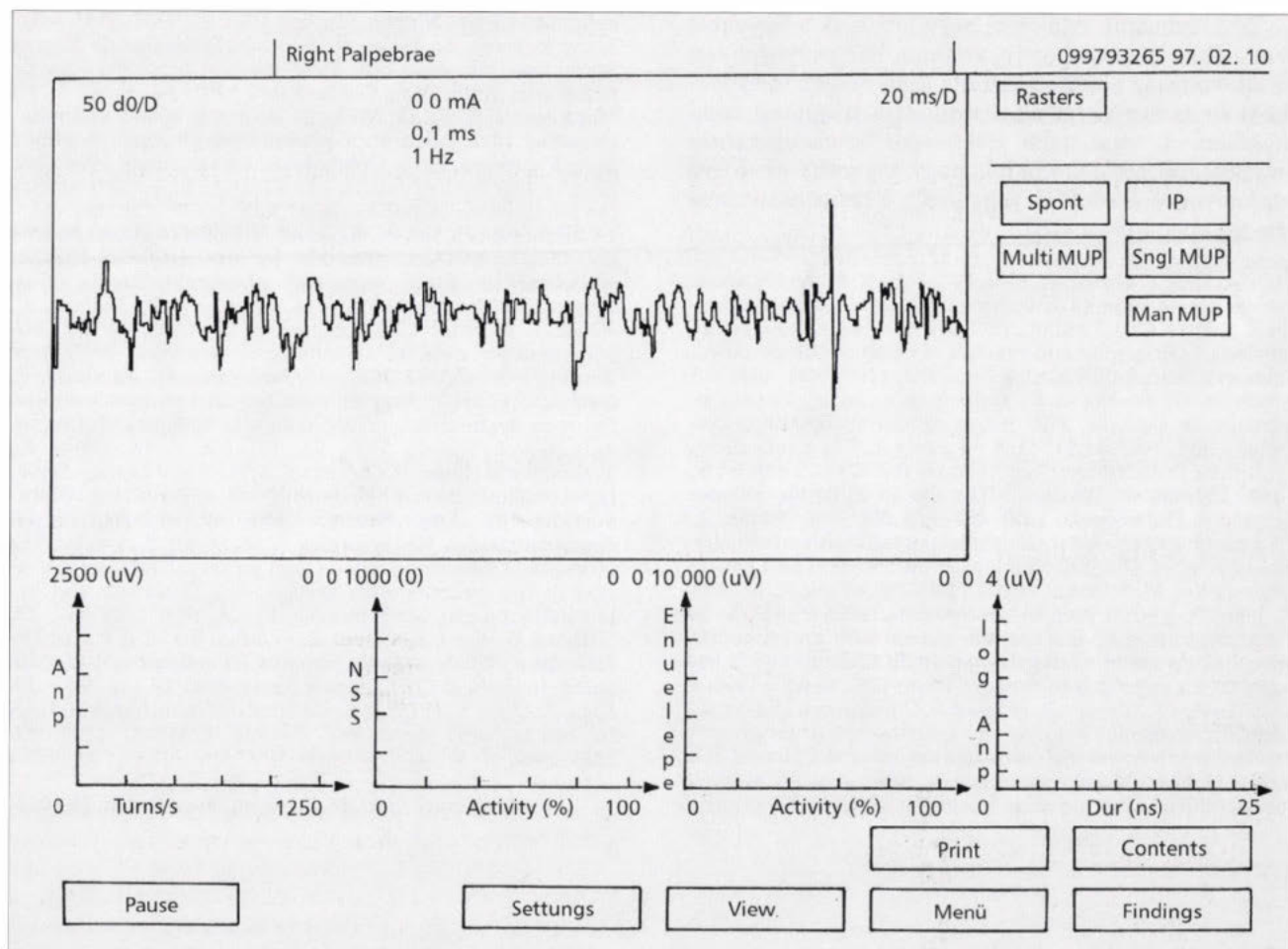
A pigment retinopathia hasonló a retinitis pigmentosához, de a *Kearns-Sayre*-szindrómás betegeken a szem hátsó pólusa érintett. Súlyos chorioidea sclerosis is típusosan előfordul (2). Gyakran látható a centrumban ún. „só-bors” retinitis, amely congenitalis rubeolaszerű képet mutat. A látás nem károsodik olyan mértékben, mint a retinitis pigmentosában. *Ambrosio* 17 biopsziával igazolt KSS betegségnél végzett ERG és VEP vizsgálatot. Tizenhárom esetben vagy az ERG vagy a VEP mutatott károsodást, 6 esetben mindkettő (3). A betegek gyakran csak a ptosis okozta látásromlást panaszolják.

A szívbetegség jelenléte kötelező a *Kearns-Sayre*-szindrómába soroláshoz. A legtöbb szerző szerint a szívblokk a ptosis kialakulása után kb. tíz évvel jelenik meg. Klasszikus elváltozás a szívblokk, de gyakran előfordul subaorticus stenosis, mitralis prolapsus. Az ingervezetési zavarok több formája lehet jelen, gyakran teljes A-V blokk alakul ki. Az időben történt pacemaker kezelés életmentő lehet. *Lewy* hangsúlyozza az implantatio preventív elvégzését (10). *Akaike* és *mtsai* Doppler echokardiográfiával bizonyították cardiomyopathia fennállását is (1).

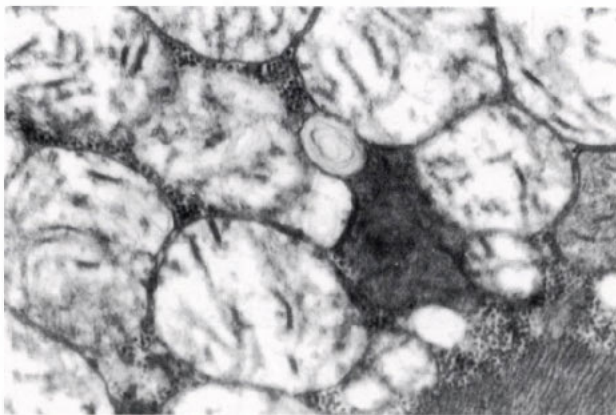
Egyéb általános tünetek lehetnek még a kis termet, vázizomgyengeség, cerebellaris ataxia, nystagmus, sensoros hallásvesztés, mentális retardatio, hypoparathyreoidismus, focalis glomerulonephritis (13), diabetes mellitus, hypogonadismus. *Kapeller* és *Fazekas* MRI és MRS (mágneses rezonancia spektroszkópia) vizsgálattal követett négy évig egy KSS beteget. Az első alkalommal a mesencephalon, a pons és a kisagy területében mutattak ki diffúz károsodást, vacuolisatiót. Később dysphagia is társult a tünetekhez, ekkor a nyúltvelő glossopharyngealis magjában és a fehérállomány supratentorialis régiójában is kimutathatóvá vált a parenchyma elváltozása (8). A *Nakagawai* MRI vizsgálattal szimmetrikus nagy denzitású területeket mutatott ki a fehérállomány területén (15).

1962-ben *Luft* és *mtsai* (2) nevéhez fűződik az a felfedezés, hogy a mitokondriumok diszfunkciója okozza ezt a komplex betegséget.

1963-ban *Engel* módosított Gömöri, ill. módosított trikróm festéssel, fénymikroszkóp alatt ún. „ragged red” rostokat mutatott ki az extraocularis izmokban és a vázizmokban is. Bár ennél érzékenyebb a sukcinát dehidrogenáz reakció, esetünkben ez nem volt kivitelezhető. Ez a rostelváltozás abnormis mitokondriumok akkumulációjából alakul ki. A mitokondriumok minden állati és emberi sejtből megtalálhatók. Gazdag ener-



3. ábra: A jobb musculus levator palpebrae myopathiara jellemző elektromiogramja



4. ábra: Részben deformált mitochondriumokban concentricus, multilamellált myelin figurákra emlékeztető zárványok láthatók (EM 24 000 x)

giaforrást képeznek a piruvát aerob oxidációjakor, a zsírsavak és aminosavak szén-dioxidra és vízre alakításakor. Tartalmazzák a Krebs-ciklushoz szükséges enzimeket, koenzimeket, ATP-t. Számuk a sejt funkciójától függően változik, a nagy oxigénigényű szövetekben nagy mennyiségben találhatók. A mitokondriális károsodás a sejtlegzés folyamatát károsítja. A seklaktát szint mind nyugalomban, mind terheléskor magas. Olasz szerzők kimutatták, hogy a vénás vér seklaktát emelkedése inverz módon korrelál a citokróm-c-oxidáz aktivitásával (18). Újabb vizsgálatok a genetikai károsodás meglétét bizonyították (9).

A mtDNS molekulában deletio jön létre, leggyakrabban a heteroplasma A3243G mutációja a tRNS leu (UUR) génjében (16). A klinikai tünetek súlyossága a mutációk számával, és nem a deletio méretével arányos (11). A mtDNS deletio a citokróm-c-oxidáz enzim aktivitáscsökkenését vonja maga után (19). Szerzők sporadikus pontmutációt is leírtak a tRNS leu (CUN) génben (7).

Moslemi egy svéd család vizsgálata alapján bizonyította a betegség autosomális-domináns öröklődését (14). Eredményei azt igazolják, hogy egy nucleáris faktor jelenléte segíti elő a szomatikus multiplex DNS deletio kialakulását.

Terápiás lehetőségeink korlátozottak. Csökkentett szénhidrát- és zsírbevitel a hyperlactacidaemiát csökkenti (4). Prednisolon kísérletes adása hyperglycaemia és metabolikus acidosis következtében két betegnél letális következménnyel járt. A szerzők felhívják a figyelmet a szteroid kezelés mellőzésére (2). Tiamin kezelés csökkenti a laktat acidosist. Hiányában piroszörlősav halmozódik fel az agyban, vérben, szívben. Co Q10 (Ubi-decarone 150 mg/nap) adása javítja a kóros laboratóriumi értékeket, javítja a beteg állapotát, az izmok terhelhetőségét, de a kialakult szemizompareisisekre hatástalan (6, 17). A ptosis ellenes műtét után keratitis alakulhat ki az orbicularis oculi paresise és a gyengült Bell reflex miatt. Időben elvégzett pacemaker implantatio életmentő lehet (10).

Tanulmányunk célja volt, hogy felhívjuk a figyelmet erre a ritka tünetcsoportra, valamint hangsúlyozni szeretnénk volna az elektromiográfia jelentőségét, mely esetünkben is nagy segítséget nyújtott a diagnózis felállításában. A szemizmok elektromos tevékenységének vizsgálatával elkülöníthetjük, hogy a paresis neurogén vagy myogen eredetű-e, vagy pedig a neuromuscularis junctio zavaráról van szó.

IRODALOM: 1. Akaike, M., Kawai, H., Yoko, K. és mtsai: Cardiac disfunction in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. Clin. Cardiol., 1997, 20, 239-243. – 2. Albert, D., Jakobiec, F.: Principles and Practice of Ophthalmology 1st ed., Saunders Company, Philadelphia, 1990, 2490-2494. old. – 3. Ambrosio, G., De-Marco, R., Loffredo, L. és mtsai: Visual dysfunction in patients with mitochondrial myopathies. Doc. Ophthalmol., 1995, 89, 211-218. – 4. Berio, A.: The Kearns Sayre syndrome. Pediatr. Med. Chir., 1994, 16, 167, 171. – 5. Daniel, H., Gold, Thomas, A. Weingeist: The Eye in Systemic Disease. Lippincot. Philadelphia. 1990, 420-425. old. – 6. Drouet, A.: Chronic progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial anomalies. Clinical, histological biochemical and genetic analysis. Rev. Med. Intern. 1996, 17, 200-203. – 7. Fu, K., Hartlen, R., Johns, T. és mtsai: A novel heteroplasmic tRNA leu (CUN) mt DNA point mutation in a sporadic patient with mitochondrial encephalomyopathy segregates rapidly in skeletal muscle and suggests an approach to therapy. Hum. Mol. Genet., 1996, 5, 1835-1840. – 8. Kapeller, P., Fazekas, F., Offenbacher, H. és mtsai: Magnetic resonance imaging and spectroscopy of progressive cerebral involvement in Kearns Sayre syndrome. J. Neurol. Sci., 1996, 135, 126-130. – 9. Kawashima, S., Nishizawa, M.: Multiple mitochondrial DNA deletion in chronic progressive external

ophthalmoplegia. Nippon Rinsho., 1993, 51, 2391-2395. – 10. Lewy, P., Leroy, G., Haiat, R. és mtsai: Syndrome de Kearns Sayre. Une indication rare d'implantation prophylactique de pacemaker. Arch. Mal. Coeur. Vaiss, 1997, 90, 93-97. – 11. Magalhaes, P. J., Sjo, O., Norby, S.: Ocular myopathy and mitochondrial DNA deletion. A presentation of seven identified Danish patients. Acta. Ophthalmol. Scand. Suppl. 1996, 219, 29-32. – 12. Marek P.: Adatok a külső szemizmok elektropathophysiologiájához (Kandidátusi értekezés). 1971, 138-142. old. – 13. Mochizuki, H., Joh, K., Kawame, H. és mtsai: Mitochondrial encephalomyopathies preceded by de-Toni-Debre-Fanconi syndrome of focal segmental glomerulosclerosis. Clin. Nephrol., 1996, 46, 347-352. – 14. Moslemi, A. R., Melberg, A., Holme, E. és mtsai: Clonal expansion of mitochondrial DNA with multiple deletion in autosomal dominant PEO. Ann. Neurol., 1996, 40, 707-713. – 15. Nakagawa, M., Kaminish, Y., Isashiki, Y. és mtsai: Familial mitochondrial encephalomyopathy with deafmutism, ophthalmoplegia and leukodystrophy. Acta-Neurol. Scand., 1995, 92, 102-108. – 16. Ohno, K., Yamamoto, M., Engel, A. G. és mtsai: MELAS and Kearns-Sayre-type communication with myopathy and autoimmune polyendocrinopathy. Ann. Neurol., 1996, 39, 761-766. – 17. Papadimitriou, A., Hadjigeorgiou, G. M., Divari, R. és mtsai: The influence of Coenzyme Q10 on total serum calcium concentration in two patients with Kearns-Sayre syndrome and hypoparathyroidism. Neuromuscul. Disord., 1996, 6, 49-53. – 18. Siciliano, G., Rossi, B., Manca, L. és mtsai: Residual muscle cytochrome c oxidase activity accounts for submaximal exercise lactate threshold in CPEO. Muscle Nerve, 1996, 19, 342-349. – 19. Soga, F., Ueno, S., Yorifuji, S.: Deletions of mitochondrial DNA in Kearns-Sayre syndrome. Nippon Rinsho., 1993, 51, 2386-2390.

(Hertelendy Anna dr., Budapest, Kuruclesi út. 26. 1021)



*Teljes körű
pénzügyi
és befektetési
tanácsadás,
értékpapír-
kereskedelem*

1052 Budapest V. ker., Aranykéz u. 3., 1. em. 1.
Telefon/fax: 318-5518

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

**szakmai programjait,
valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak
felhívásait 15 sor terjedelemben
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak
térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.

Apáthy István és a neurofibrillák



A neurofibrillák (szigorú nyelvtani helyességgel talán inkább „neurofibrillumok”) fogalma szétválaszthatatlanul összekapcsolódik a nagy magyar neurohisztológus; Apáthy István nevével. Halálának 75. évfordulója alkalmából időszerűnek tűnik, hogy az idegtudományoknak ezt a sarkalatos problémáját történelmi távlatból újból megvizsgáljuk.

Apáthy Istvánt megelőzően is folyt már, méghozzá nemzetközi szintű, neuroanatómiai kutatómunka Kolozsvárott. Az ott még a múlt század elején alapított orvos-sebészeti intézetben működött Lenhossék József, aki a gerincvelő makroszkópos és lupe- nagyítós szerkezetét ismertette nemzetközi folyóiratokban. Az ő fia, Lenhossék Mihály, a későbbi budapesti anatómus professzor lett Apáthy tudományos antagonistája.

Miután a kolozsvári orvos-sebészeti intézetet 1872-ben Ferencz József Tudományegyetem néven egyetemmé szervezték, az állattan professzorává Apáthy Istvánt, a nagyhírű id. Apáthy István budapesti jogászprofesszor orvos-fiát nevezték ki,* aki egyben megbízást kapott az

orvostanhallgatók szövettani oktatására is. Apáthy kolozsvári tevékenységét a szerény kubaturájú Mikó-villa négy helyiségében kezdte meg, de ezt rövidesen kinőtte az általa szervezett intézet. Nemzetközi hírnevének és állhatatosságának köszönhetően sikerült felépítenie az akkori Európa legnagyobbabbszabású szövettani oktató- és kutatóbázisát. Munkásságának delén tudományos teljesítményét egyenértékűnek tartották *Santiago Ramon y Cajal*-éval (3), aki végül is 1906-ban megkapta az orvosi Nobel-díjat, *Camillo Golgi* olasz hisztológussal együtt, akinek módszerét Cajal is alkalmazta. Anatómus azóta sem kapott Nobel-díjat. Apáthy mikrotechnikai módszertana (2) és az azzal elérhető mikroszkópos felbontás metodikai szempontból sokkal kiválóbb volt, mint a Golgi-módszer. A sors iróniája, hogy a technikai szempontból kevésbé tökéletes Golgi-féle eljárás segítségével sikerült először valószínűsíteni azt a ma már félvévszázad hisztokémiai, elektronmikroszkópos és immuncitokémiai kutatásai nyomán egyértelműen bizonyított tény, hogy az idegrendszer egységei: a neuronok, egymástól független, különálló sejtes elemek; ezek és nyúlványaik, a dendritok és az axonok, a *Sherrington* (7) által „synapsis”-nak elkeresztelt kapcsolatok révén hozzák létre az idegrendszer bonyolult szerkezetét. Az idegsejtek tehát nem alkotnak kontinuumot. Ez volt az, ahol Apáthynak nem volt igaza: hiába volt tökéletes a módszertana, az a következtetése, hogy az idegrendszer retikuláris egységet alkot, nem volt helytálló. Ez volt Apáthy tudományos életének tragédiája.

Hazai földön Lenhossék Mihály, budapesti anatómus professzor „vált” Apáthy ellenlábasává. Nem véletlen a szóhasználat. Míg Apáthy ragyogó stilszta és kiváló debatteur volt, Lenhossék amolyan pozitívista természetű tudós módjára csökönyösen ragaszkodott megfigyeléseihez s azok egyszerű, logikus értelmezéséhez. Ebben *Ramon y Cajal* világához volt közel, s így következtetések is hasonlóak voltak. A *continuitással* szemben hangsúlyozott *contiguitás*, azaz az idegrendszer elemeinek, a neuronoknak egymással való szoros érint-

* Apáthy István 1863-ban született Budapesten. Ugyanott szerzett orvostudományi diplomát. 1890-ben nevezték ki a kolozsvári Ferencz József Tudományegyetemen az állat- és összehasonlító bonctan tanárává. Több alkalommal volt tanulmányúton a nápolyi zoológiai állomáson. 1898-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező taggá választotta. 1918-ban Erdély kormánybiztosa. 1919-ben a benyomuló román csapatok letartóztatják; a hadbíróóság halálra ítéli. Nemzetközi összefogás eredményeként, nagybetegen szabadul. 1921-ben részt vesz a szegedi egyetem megalapításában. 1922-ben meghalt (4).

kezése, de nem fúziója, sokkal egyértelműbb volt a Lenhossék által tanulmányozott emlős idegrendszerben, mint az Apáthy által favorizált puhatestűekben. Apáthy az orvosi pióca (*hirudo medicinalis*) idegrendszeréről készített készítményeit a Zeiss-féle rajzolókészülékkel, mikrométer-pontosságú rajzokban rögzítette; Cajalról viszont már akkoriban is közzismert volt, hogy nem ragaszkodott egy-egy preparátum anyagi valóságához, hanem egész napos mikroszkopizálásának eredményeit mintegy desztillálva összegezte azokban a tusrajzokban, amelyeket éjszaka, ágyban fekvébe vetett papírra.*

Cajalról közzismert, hogy szépirodalmi munkásságot is folytatott; elbeszélései, tárcái és novellái „Charles de Café” címen jelentek meg. Szépirodalmi tevékenységben Apáthy sem maradt le, amiben nyilván szerepet játszott az, hogy a tudományban élete delén csalódott. Talán ennek tudható be, hogy az évek során egyre inkább a társadalmi tevékenységbe (1919-től ő volt a Magyarországi Szimbolikus Nagypáholy helyettes nagymestere) s végül a politikába menekült. Tudományos fórumokon már nem igen jelent meg; s ha publikációra szánta el magát, vitatkozásának nyelvezete – ha éppen nem is sülyedt arra a szintre, amire ma azt mondanánk, hogy nem tűrte el a nyomdafestéket, amit egyes bírálói hangoztattak – lényegesen túlment azokon a határokon, amik a tudományos közéletben uralkodtak. Tette ezt igazának tudatában: az ugyanis nem volt kétes, hogy a mikrométernél vékonyabb metszeteket csakis ő tudott előállítani, s hogy aranyimpregnációs metodikája minden addig ismertnél szelektívebben mutatta ki a neurofibrillákat. Következtetései azonban itt is ellentétben álltak a később igaznak bizonyult nézetekkel: bár néhány fiziológus, Bethe vezetése mellett, Apáthyhoz hasonlóan ingerületvezető elemnek tekintette a neurofibrillákat, s azok materiális valóságát *in vivo* vizsgálatok is bizonyították, az ingerületvezetésben játszott szerepük nem volt bizonyítható. Az elektronmikroszkópos vizsgálatok pedig kiderítették, hogy az, amit Apáthy és az ő nyomán sokan, neurofibrillának hittek, voltaképpen egyfajta „ál-mütermék”: valós ultrastrukturális elemekből (neurofilamentumokból és neurotubulusokból, azaz mikrofilamentumok és mikrotubulusok kötegjeiből) összezsugorodott, fénymikroszkóposan észlelhető „pseudo artefactumok”. A fénymikroszkópos nagyítás határán ugyanis éppúgy, mint a mikrofizikában, az akkortájt még fel nem ismert Heisenberg-féle bizonytalansági reláció érvényesült: minél tökéletesebb a technika, amely az alkalmazott fizikai módszer (a fénymikroszkóp) határaihoz enged közelíteni, annál nagyobb a tévedés esélye.

A neurofibrillák különösen nagy jelentőségre tettek szert az utóbbi évek egyik fő neuropatológiai irányzatának: az Alzheimer kutatásnak a révén. Ezért érdemes kissé részletesebben belemélyednünk a neurofilamentum-neurofibrilla problematika szubmikroszkópos biológiai alapjaiba.

Elektronmikroszkópos vizsgálatok tanúsága szerint az idegsejtek citoskeletonját négy, különböző méretű,

hosszanti elrendeződésű organellum alkotja: a neurofilamentumok, melyeknek átmérője 8–9 nm, a mikrotubulusok (átmérő: 24 nm), az intermediér filamentumok (átmérőjük 8–11 nm) és a mikrofilamentumok (átmérő: 6 nm). Értelemszerűen a neurofilamentumok éppúgy, mint a gliafilamentumok, az intermediér filamentumok csoportjába tartoznak; jelentőségüknél fogva azonban külön csoportba szokás őket sorolni.

A gerinctelenek neurofilamentumai alegység összetételük tekintetében némileg különböznek a gerincesek, elsősorban az emlősökre és madarakra jellemző sztöchiometriától (6). Ez lehet az oka, hogy Apáthy neurofibrilláris impregnációs módszerei elsősorban az orvosi pióca idegsejtjeiben mutattak eklatáns szerkezetet.

A neurofilamentumok patológiás reakciói különös figyelmet érdemelnek. Az axon átvágása után a neurofilamentumok összekapcsolódnak és látszólag felszaporodnak. Vinblastin és vincristin hasonló hatású; az elváltozások elsősorban a sejttestben feltűnőek. Kísérletileg a liquorba juttatott alumínium sóknak hasonló a hatásuk. Neurofilamentumok akkumulálódnak a neuronokban amyotrophiás lateralsclerosis esetén is. Az Alzheimer-kórra jellemző neurofibrilláris fonadékok nem egyszerű neurofilamentumokból, hanem páros helikális filamentumokból állnak, amelyek immunológiai keresztreakciót mutatnak a normális neurofilamentumokkal; ennek ellenére, biokémiai vizsgálatok szerint különleges, sajátos kémiai szerkezetet mutatnak (10).

Apáthy egyik utolsó, kéziratban maradt munkáját hosszú éveken át a szegedi Anatómiai Intézet könyvtárában őrizték; egykori munkatársam, dr. Kozma Márta, ezt a kéziratot kivonatolva ismertette s megjegyzésekkel látta el a hetvenes évek elején megjelent munkájában (5). Ebből a kéziratból kitűnik, hogy a mellőztetésen kívül Apáthy legfőbb fájdalma az volt, hogy – mint már említettük – saját készítményeiről készült minuciózus rajzait nem honorálták azokban a tudományos vitákban, amelyek akkortájt, századunk első évtizedében, Cajalnak adtak igazat. A század harmincas éveiben azonban az Apáthy-féle retikularista tanok reneszánszukat élte *Philipp Stöhr* (8) bonni neuroanatomus professzor munkáiban, olyannyira, hogy még Cajal is elbizonytalanodott; az idő azonban nem igazolta Stöhr „Terminal-retikulum” elméletét s vele együtt az idegrendszer „osztatlan egységére” vonatkozó felfogást.* A kontinentális Európában lényegileg csak Oroszországban volt egyeduralmú a contiguitás elmélete; a lassaként totalizálódó Közép- és Nyugat-Európában sajátos módon csak három neuroanatomus volt kivétel: az évtizeden át Würzburgban működött, majd a hitleri hatalomátvétel előtt Bulgáriába hazamenekült és hazájában tanszéket kapott *Dimitrij Kadanoff*, továbbá *Szentágothai János* (9), aki a második világháború előtt még Schimert néven közölte első, az idegrendszer neuronális tagozottságára vonatkozó felfogást bátran képviselő neurohisztológiai munkáit, valamint *Ábrahám Ambrus* (1) szegedi állattan professzor, aki az ezüstimpregnációs módszerek megújí-

* A szájhagyomány őrzi a két Nobel-díjas feleség: Cajalné és Sherringtonné pletykáit tudós férjük otthoni szokásairól. Állítólag Cajalné arról panaszkodott, hogy férje minden lepedőt és paplanhuzatot összekoszol rajzolás közben.

* Az akkori idők szellemére jellemző, hogy Stöhr egy alkalommal „ich werde eine Nikotin-Anatomie nie anerkennen” szavakkal utasította el a *Langley* és *Sherrington* nyomán az angolszász tudományos világban meggyökeresedett neuron-tant (utalva a nikotinnak a periférikus cholinerg synaptikus transzmissziót gátló hatására).

tásával, csodálatos és azóta is utolérhetetlen tisztasággal ábrázolta az érző idegvégződésnek neurofibrilláris szerkezetét. Bár Ábrahám Ambrus készítményei elsősorban gerinces, azok között is emlős anyagból származtak, hasonló eredményre vezettek „a csikbogar agyán” végzett vizsgálatait is. Ábrahám Ambrus öregkorában ismerkedett meg az elektronmikroszkópos technikával („Cato senex litteras Graecas didicit”) s kimutatta, hogy az érző idegvégződésnek ultrastrukturális aequivalensei ugyanúgy a neuronális tagozódást bizonyítják, mint az eredeti fénymikroszkópos preparátumok.

Apáthy István tanításainak elfogadását nagymértékben nehezítette az a tény, hogy szokatlan terminológiát használt. Így például Apáthy-nál az „idegsejt” és a „ducsejt” két külön kategóriát jelent: mai szóhasználatunk szerint előbbiek a Schwann-sejtek, utóbbiak a neuronok. Abban az időben azonban (századunk első és második évtizedében) már mind a német, mind az angol nyelvterületen meggyökeresedtek a ma is használatos kifejezések. Így azután már akkoriban is nehezen volt érthető, miért szól Apáthy az idegsejtek syncytiális szerveződéséről – ami alatt ő a Schwann-sejtek hálózatát érintette, amiről ugyan ma már tudnivaló, hogy ugyancsak független sejtek rendszere, de amiről még az ötvenes évek elején is szokás volt, mint „Schwann syncytium”-ról beszélni. Ugyanakkor Apáthy sohasem állította, hogy a „ducsejtek”, azaz a valós értelemben idegsejtek tekinthető neuronok, syncytiumot alkotnának, bár azok nyúlványait (az axonokat, amelyeket Apáthy az „idegsejt”-ként aposztrofált Schwann sejtekből származtatta) syncytium-képző sajátságokkal ruházta fel. A probléma lényege persze nem a terminológia; az experimentális neurobiológia, s annak fegyvertárából főleg az ideg-degeneráció és -regeneráció, egyértelműen a neuron-tan igazát bizonyította. Puhatestűeken azonban Apáthy idejében még alig végeztek neurobiológiai kísérleteket s az a tény, hogy a subvertebrataknak gyakori elektrotonikus synapsisokban a két szomszédos idegsejt felszíni membránja egységes pentalamináris szerkezetet alkot, mintegy igazolja Apáthy korai megsejtéseit.

Apáthy már megtört fizikumú és szellemű ember volt, amikor részt vett Szegeden az egyetem alapításán. Nem tudni, inkább csak sejthetjük, hogy az akkori kultuszkor-mányszat miért nem bízta rá az orvostanhallgatók szövet-tani oktatását. Ehelyett a Tisza Lajos körúti, később Klauzál Gáborról elnevezett, majd napjainkban Radnóti Miklós nevét viselő gimnáziumi épületben kapott három kis szobát, ahol az Állattani Intézetet kellett megszerve-znie és oktatnia a természetrajz szakos (biológus) tanárképzős hallgatókat. Ekkor már túl volt élete delén, s csak nemzetközi elismertségének köszönhetette, hogy a Francia Akadémia tudósainak közbenjárására végül is kiszabadult a román királyi hadsereg fogságából, ahol előzőleg halálra ítélték, mint hazaárulót. A halálbüntetést Ferdinánd román király „kegyelemből” életfogytiglanig tartó börtönbüntetésre változtatta, majd ezt követően ki-utasították az akkorra már a Román Királysághoz csatolt Erdélyből. Hazatérte után a forradalom és ellenforradalom által feldúlt országban nem fogadták kitörő örömmel, sőt; bűnbakot kerestek benne, pedig ő kis híján életét adta Erdély szabadságáért és magyarságáért. A fanyalgás, viszonygás, majd mellőzés oka szabad-

kömvés volta mellett nyilván az volt, hogy Apáthy kor-mánybiztosi kinevezését annakidején attól a Károlyi Mihálytól vette át, akit az akkori kurzus hazaárulónak tartott. Mégegyszer visszatér ifjúkori sikerei színhelyére, a nápolyi zoológiai állomásra, szó szerint „Nápolyt látni és meghalni”; de már itt sem találja meg lelki nyugalmát. Egy évvel a szegedi egyetem megnyitása után, 1922-ben, meghalt; a szegedi Belvárosi Temetőben van eltemetve. A Szegeden töltött egy év kevés volt ahhoz, hogy világhírű idegszövet-tani iskoláját újra megindítsa; tanítványai, Farkas Gyula és Gelei József más irányban fejlesztették tovább tudományos örökségét.

Apáthy István nevét kegyelettel őrzi a szegedi Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem és Szeged városa: kollégium, hallgatói kitüntetés és egy róla elnevezett utca emlékeztet Rá, az európai hírű tudósra, a kiváló oktatóra és a sokat szenvedett politikusra (11). Az elmúlt 75 év alatt a szegedi egyetem neve többször is megváltozott: kezdetben Ferencz József Tudományegyetem volt, majd Horthy Miklós Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem, Szegedi Orvostudományi Egyetem, míg végül eljutottunk a kettévált egyetem jelenlegi elnevezéséhez (József Attila Tudományegyetem és Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem). Ezek feltehetőleg rövidesen Szegedi Universitas néven fognak egyesülni a város többi felsőoktatási intézményével. Ugyanakkor sokat változott az élő világ finomszerkezeti strukturaltságára vonatkozó felfogás is: ma már közhely, hogy a szerkezet és a működés, a struktúra és a funkció a molekuláris anatómia szintjén találkozik egymással s hogy a modern orvostudomány erre a szintre alapozza diagnosztikai és terápiás tevékenységét. Ennek a szintnek az elérése ma már nem egyetemi privilégium, hanem minden, szakmáját szerető s azt nemcsak mesterséggént, hanem tudományként és művészetként művelő orvos gondolkodásának alapja. Apáthy életműve és a neurofibrillák ezen a szinten kapcsolódnak a magyar orvos-történetbe.

IRODALOM: 1. Ábrahám, A.: Iconography of Sensory Nerve Endings. Ed: B. Csillik. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1981. – 2. Apáthy, I.: Das leitende Element des Nervensystems und seine topographische Beziehungen zu den Zellen. Mitt. aus. der Zoologischen Station zu Neapel. 1897. – 3. Cajal, S. R.: Histology of the Nervous System. Translated from the French translation of the Spanish original (Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados, 1904) by N. and L. W. Swanson. Oxford University Press, New York–Oxford. 1995. – 4. Csillik, B.: István Apáthy's career. *Studia Medica Szegediensia*, 1990, 13, 29–30. – 5. Kozma M.: Apáthy István egy ismeretlen kéziratáról. *MTA Biol. Oszt. Közl.*, 1973, 16, 1–9. – 6. Shelanski, R. L.: Neurofilaments. In: Adelman, G. (ed.): *Encyclopedia of Neuroscience*. Birkhauser, Boston, Basel, Stuttgart, 1987, 787–788. old. – 7. Sherrington, C. S., Foster, M.: The central nervous system. In: M. Foster, *A Text Book of Physiology*, vol. 3, 7th ed., McMillan, London, 1897. – 8. Stöhr, Ph. jun.: Mikroskopische Anatomie des vegetativen Nervensystems. v. Möllendorff: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*, Vol. 4, 5. Teil. Springer, Berlin, 1957. – 9. Szentágothai (Schimert), J.: Die „syncytielle Natur” des vegetativen Nervensystems. *Z. Mikr. Anat. Forsch.*, 1938, 44, 85–118. – 10. Wisniewski, H. M., Wen, G. Y.: Substructures of paired helical filaments from Alzheimer's disease neurofibrillary tangles. *Acta Neuropathol.* (Berlin), 1985, 66, 173–176. – 11. Zallár A.: Emlékezés Apáthy István professzorra. *Természet Világa* (megjelenés alatt) 1998.

Csillik Bertalan dr.

Debreceni Orvosegyesület

Az orvosok érdekeit képviselő társulások önszervező képessége mindig a fővárosban volt a legerősebb. Ezért alakult meg már 1837-ben a *Budapesti Kir. Orvosegyesület*, majd 1874-ben a *Budapesti Orvosi Kör Országos Segélyegylet* (12), ez utóbbi bizonyos szociális tartalommal. A vidéki orvosi körök követték példájukat a megyékben, valamint a szabadkirályi városokban. A *Gyógyászat* köré csoportosuló „ellenzékiek”, Kovács József professzorral az élen viszont egy orvosi kamara felállítását szorgalmazták, nem annyira a német *Ärztchammer*, mint a brit *Medical Association* mintájára. E téren is fontos a dátum 1896, amikor „a millenniumi közegészségügyi kongresszus orvosügyi osztálya a kötelező orvosi kamarák felállítását elrendelte” (4). Stílszerűen szólva a kör azonban még nem zárult be. Az ezeréves ünnepség esztendejében került bejegyzésre az *Országos Orvosszövetség*, „az orvosok érdekeinek megóvása és orvosetikai kérdések tisztázása” érdekében.

Vidéken a fiókszervezetek látták el ezt a feladatot. A két utóbbi lényegében azonos célt szolgált, a párhuzamos érdekek gyakran vezettek sűrűlódásokhoz. Századunk elején az orvosi egyesületek között, amelyek száma tucatra emelkedett, már nem találkozunk az orvosi kamara említésével (10). A debreceni fiókszövetség akkori elnöke Kenézy Gyula bábaképezdei direktor volt. Külön érdekesség még, hogy a nagy hajdúváros mindössze 12 tagot tartott számon, míg az azonos szintű Szeged közel az ötszörösét. A szintén egyetemre aspiráló Pozsony 57 orvost tömörített a szövetségébe.

Az első világháborúban a hagyományos egyesületi életet felváltotta a hadi kényszerállapot, az összeomláskor a szövetségek is megszűntek. Közben a Debreceni Tudományegyetemen belül az orvosi kar szűkös körülmények között nyitotta meg kapuit, s 1921 őszén a tanszékek száma már a kívánt szintre emelkedett. Ekkor november 29-én a megtartott tanártestületi ülésen az univerzitás alapításában döntő érdemeket szerző Kenézy Gyula szülészprofesszor egy helyi orvosegyesület létesítését indítványozta (2), amely elsősorban az alkalmazott tudományok legújabb eredményeiről igyekezett tájékoztatni a gyakorló kollégákat.

Verzár Frigyes professzor, az orvostudományi dékán a kezdeményezést pártfogolta, s az egyesület 1922 márciusában kezdte meg működését (3). Közben újjáalakult az *Országos Orvosszövetség* debreceni fiókja, elnöke Losonczy Álmós főorvos lett. A régi *Orvos-Gyógyszerész Egylet* némi kényszerszünet után szintén igyekezett folytonosságát biztosítani. Elnökévé ismét Kenézy professzort választották, ami nem zárta ki, hogy a harmadik és egyben legfiatalabb szervezetnek ne az ő neve adjon rangot. Az viszont fölötte érdekes, hogy a helyi szakmai csoportosulásokat mindig pontosan regisztrálni igyekvő Debreceni Képes Kalendárium (6) egyedül az Orvosegyesületről nem tesz említést. Egyik évfolyamában sem! Ugyanez vonatkozik a kisebb méretű és puritánabb kivitelű Debreceni Címtár számaira. Majd 1925-től megalkult az egyetem Orvos-Természettudományi Osztálya, amelynek kezdettől voltak saját kiadványai. Ezekben

főleg a professzorok és munkatársak publikáltak. Kezdetben Verzár Frigyes, majd Went István, Sántha Kálmán, Lissák Kálmán szerkesztette.

A Debreceni Orvosegyesület munkásságát az Orvosi Hetilap mindvégig figyelemmel kísérte. Még akkor is, amikor már 1931-től saját kiadványai voltak. Az első tudományos ülést 1922. május 13-án tartották, amelyről akkor a Lenhossék Mihály szerkesztésében megjelenő lap számolt be. Az igényes referátumok kezdő impulzusát Benedek László professzor adta meg, A pellagrás betegek idegi tüneteiről tartott előadásával. Ürügyül szolgált az országszerte tapasztalható szegényes és egyoldalú táplálkozás, amelyre a falukutató írók is felhívták a közfigyelmet. Neuber Ede dermatovenerológus professzor az afrikai tapasztalatait ismertette. A második előadást szintén Benedek prezentálta a fiatalon elhunyt kitűnő genetikus Csörsz Károly közreműködésével; a Huntington-chorea familiáris halmozódásáról. A nagyszerű neurológusok mellett Hüttl Tivadar sebésztanár egy invaginatio ileocolica esetét referálta. A következő héten a második ülésen ismét Benedek László professzor a főszereplő, előadásai igazi színvonalú rögtönzések voltak. Egykori hallgatója, Rex-Kiss Béla tanár úr még ma is ámulattal idézi fel szédületes ívű remekléseit. A chorea pseudoparalytica, valamint a veleszületett athetosis kórképéről mondott mindenkit érdeklő újdonságokat. Hüttl professzor ezúttal tanítványaival (Loessl János, Schmidt Lajos) jelentkezett. Kreiker (később a híres Kettesy) Aladár nevével is ekkor találkozunk először. Rövidesen bővül a kör: belgyógyász Csiky József tanár a Mikulicz-betegségről, a röntgenes Elischer Gyula az agydaganatok és hydrocephalus internus kimutatására szolgáló encephalographiás eljárásról értekezett, az igen tehetséges Benedek-tanítvány Thurzó Jenő közreműködésével. A november 11-i ülés a szemészeké, valamint újra a neurológusoké. Fazakas Sándor a Blaskovics-féle módosítással végzett hályogműtétet mutatott be.

A Hetilap már Vámosy szerkesztésében jelentkező következő évfolyama még mindig az előző év üléseinek rövid összegzését hozta. A november 18-i összejövetel már lényegesen több és kevésbé ismert előadót vonultatott fel; sebész, szemész, belgyógyász, gyermekgyógyász egyaránt megtalálható közöttük. A november 25-i és a december 2-i ülésről ugyanez mondható el. Zömében fiatal klinikusok, leendő vidéki főorvosok bontogatták szakmai szárnyukat, mutatkoztak be helybéli kollégáik, valamint az Orvosi Hetilap olvasói előtt. Kivétel volt Hüttl tanár, aki Jackson típusú epilepsiát szüntetett meg egy cista arachnoidea traumatica eltávolításával. Ez akkor még nem volt indikációs evidencia. Nem sorjazzuk végig a Debrecenben elhangzott előadásokat. Annyi mindenképp megállapítható, hogy a fiatal egyetem hamar felzárkózott a fővárosi szinthez, és rövidesen a tanszékezetűi utánpótlás egyik vidéki bázisa lett. Először 1932-ben került a Debreceni Orvosegyesület abba a kedvező helyzetbe, hogy a *Vidéki Orvosok és Gyógyszerészek Lapja* (szerkesztősége Debrecenben volt és a Rex-gyár finanszírozta főleg) támogatásával önálló kiadványa jelent meg (3). Az 1931/32-es évfolyam közös kötetben jött (1. ábra). Érdekes, hogy az

Orvosi Hetilap ez nem zavarta, tovább hozta a rövid referátumokat. Miként a többi vidéki egyetemét is. Majd 1932-ben ismét Benedek László professzor a főszereplő. Az Orvosi Hetilap és az Orvosegyesület Évkönyve szövegszerűen azonos szöveget közölt, előadásából. A március 10-i ülésen az ambiciózus intézetvezető „A kinematographia az ideg-elmegyógyászat szolgálatában” címmel produkált nagyszerű bemutatót. Hazánkban elsőként között használta a filmfelvételek lassított sorozatát a diagnosztika illusztrálására. Így a dadogásnál „az irradiáló együttmozgásokat” (3), dystrophia musculorum progressiva esetében a mozgás-zavart lehetett újszerűen elemezni. Az 1940-es, már háborús esztendőben a fővárosba távozott Benedek helyén új csillag jelentkezett: Sántha Kálmán a halántéklebeny glioblastomájának sikeres eltávolításáról számolt be. A debreceni szép szecessziós és tartalmában gazdag kalendárium, valamint az orvosi ügyekben illetékesebbnek tűnő címtár (5) még 1940-ben sem tudósított a helyi Orvosegyesület létezéséről. Létszámát azért nem sikerült eddig megállapítani, ugyanis az Országos Orvosszövetség fiókjának tagjait nemcsak név, de lakhely szerint is ismertette.

Az orvosi egyesületek regisztrált száma 1936-ban már meghaladta a félszázat, a többször hiányolt helyi társulás említése nélkül (11). Személyi lista érthetően a kari jegyzőkönyvekben sem található. Az Orvosi Hetilap háborús évfolyamainak egyre vékonyodó kötetei főleg sebészeti, valamint közegészségügyi-járványügyi kérdésekkel kényszerültek foglalkozni.

A Debreceni Orvosegyesület háború utáni sorsáról egymásnak ellentmondó adatokat találunk. Így pl. Bot György professzor egyetem-történetében Sántha Kálmán „1945-ben újjáélesztette a szünetelő Debreceni Orvosegyesületet, amelynek három évig elnöke volt” (1). Ugyanazon kötetben Kulin László „1949-ben a Debreceni Orvosegyesület elnöke volt”, s eddig nincs ellentmondás, legföljebb csak kérdőjel, hogy az Orvos-Egészségügyi Szakszervezet megalakulása után működött-e egyáltalán az Orvosegyesület? Az ellentmondás ott kezdődik, amikor Kulcsár András professzor azt írja a Fonet Béláról készült biográfiában, hogy a „Debreceni Orvosegyesület 1944-ben választotta meg elnökéül, és e tisztelet utolsó infarctusáig látta el” (9). S hogy még bonyolultabb legyen, Bot professzor szerint Fonet Bélát „1945-ben a debreceni orvosok szakszervezeti elnökké választották” (1). Mint ismert, a legendás professzor utolsó infarktusa 1966. június 21-én következett be. Az viszont egyelőre titok, mi lett a Debreceni Orvosegyesület sorsa. Egykori létezéséről e sorok írója a mellékelt érem révén értesült (2. ábra). A Huszár-Varannai-féle numizmatikai katalógusból is hiányzik (8). A DOTE Rectori Hivatala viszont őrzi az alapítás dokumentumát, folyamatos működéséről az Orvosi Hetilap évfolyamai, illetve az Orvosegyesületi Évkönyvek tanúskodnak. A továbbképzésben betöltött szerepét nem nehéz elképzelni.

Újra alapítani manapság már értelmetlen, végképp elfeledni viszont mindnyájunkhoz méltatlan lenne. A széles szakmai fejlődés debreceni műhelyét, amelynek országos jelentőségét a kortársak elismerték.

Az eddig önhibáján kívül amnéziás utókor sem vélekedhet másként.

IRODALOM: 1. Bot Gy.: A Debr. Orvostud. Egyet. története és professzorainak életrajza 1918–1988. Csokonai, Debrecen, 1990, 136, 207, 263. – 2. A Debr. M. Kir. Tisza István

A DEBRECENI ORVOSEGYESÜLET ÉVKÖNYVE 1931–32.



DEBRECEN, 1933.

»PANNONIA» KÖNYVNYOMDA VÁLLALAT.

1. ábra: A Debreceni Orvosegyesület Évkönyve (1931–32) címlapja



2. ábra: A Debreceni Orvosegyesület érme dátum nélkül, valószínűleg a 30-as évek elejéről

Tudományegyet. orvoskari jegyzőkönyve, 1921. – 3. A Debr. Orvosegyesület Évkönyve 1931–32. Pannónia, Debrecen, 1933. – 4. Az Orvosi Kamaráról. Budapesti Orv. Kör, Budapest, 1897,

28. – 5. Debrecen Címtára 1940, Debr. Keresk. Társulat, Debrecen, 1940. – 6. Debreczeni Képes Kalendárium XXII., Méliusz, Debrecen, 1922. – 7. Debreczeni Képes Kalendárium XLVIII., Méliusz, Debrecen, 1948, 153–162. – 8. *Huszár L., Varannai Gy.*: Medicina in nummis. Medicina, Budapest, 1977. – 9. *Kulcsár A.*: Dr. Fornet Béla élete és munkássága 1890–1966. DOTE Rektori Hivatal, Debrecen, 1993, 13. – 10. Magyarország Orvosainak

Évkönyve és Címtára, Pesti Alfréd, Budapest, 1910, 63. – 11. *Némai J.*: A Budapesti Orv. Kör és Orsz. Segélyegylet tört., Eckstein és Neufeld, Budapest, 1896. – 12. *Salacz P.*: A Budapesti Kir. Orvosegyesület jubilaris évkönyve 1837–1937. M. T. L., Budapest, 1938.

Szállási Árpád dr.

A Springer Hungarica Kiadó gondozásában megjelent *Háziorvosi könyvek* sorozat kapható kötetei:

Berényi–Bogner–Horváth–Repa: Radiológia (2200,- Ft)

Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból (1890,- Ft)

Eckhardt: Onkológia (1190,- Ft)

Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok (980,- Ft)

Fórizs: Angiológiai Doppler-diagnosztika (1980,- Ft)

Fövényi: Diabetológia 4. kiadás (890,- Ft)

Gáspár: Softlaser-terápia (1790,- Ft)

Hutás: Pulmonológia (1190,- Ft)

Káli–Offner–Tonelli: Kardiológia (1390,- Ft)

Lintner–Pajor: Szülészet-nőgyógyászat (1100,- Ft)

Makó–Sonkodi: Nefrológia (1190,- Ft)

Molnár–Csabai: A gyógyítás pszichológiája (1490,- Ft)

Molnár: Bőrgyógyászat (2200,- Ft)

Papp: Szemészeti praktikum (1690,- Ft)

Ribári–Fabinyi: Fül-orr-gégészet (1590,- Ft)

Swanson: Háziorvosi kazuisztika (1900,- Ft)

Schmidt–Szirányi: Sebészet (1290,- Ft)

Szemere–Nékám: Gyakorlati allergológia (1290,- Ft)

Szepesvári–Szepesvári: Szűrővizsgálatok (1980,- Ft)

Tankó: Urológia (1290,- Ft)

Terner: Stomatológia (1190,- Ft)

Velkey–Sólyom–Vissy–Nagy: Gyermekgyógyászati praktikum (1980,- Ft)

Vízkelety–Szendrői: Ortopédia (1600,- Ft)

A kötetek kaphatók az orvosi szakkönyvesboltokban, megrendelhetők a kiadónál levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

A teljes sorozat megrendelése esetén a kiadó 40% engedményt nyújt a vételárból.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap (OH 98/32)

Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Háziorvos könyvek* sorozat alábbi köteteit:

.....	példányban	áron
.....	példányban	áron
.....	példányban	áron
.....	példányban	áron
.....	példányban	áron
.....	példányban	áron

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címetje:

Tudomásul veszem, hogy a kiadó 3000,- Ft alatti vásárlás esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. Kijelentem, hogy az Orvosi Hetilap előfizetője vagyok, ezért vásárláskor 20% kedvezményben részesülök.

.....
aláírás

Dr. Branyiczky László

Ismét szegényebb lett az orvosok és betegek világa: 1998. április 4-én Vácott elhunyt dr. Branyiczky László nyugalmazott osztályvezető főorvos. A váci kórház vezető belgyógyásza, főorvosa volt, orvosgenerációkat nevelt és bocsátott útjára pályájukon. Betegek sokasága köszöneti neki gyógyulását. Kimagasló szakmai tudásával és emberségével példát adott környezetének.

Dr. Branyiczky László 1921. június 30-án született a Békéscsaba melletti Újkígyóson. Gimnáziumi tanulmányait az esztergomi ferenceseknél végezte, orvosi diplomáját a Szegedi Orvostudományi Egyetemen szerezte, ahol Szent-Györgyi Albert hallgatója is lehetett. Magánorvos volt Dorogon, Esztergom-táborban. Szerette ezt a munkát, azonban ambíciói előbbre vitték, és Tatabányán lett a Közegészségügyi Szolgálat vezetője, itt írta meg kandidátusi dolgozatát „A vírushepatitis járványtana” címmel. Ezt követően vezette a parádi SZOT-szanatóriumot, majd Kékestetőre került, és az Állami Gyógyintézet igazgató főorvosa lett.

Termékeny éveket töltött ott, az intézmény nemzetközi rangot ért el tevékenysége alatt. Kiváló orvos kitüntetéset kapott. Személyes kapcsolatokat épített ki a Rostock melletti Heiligendamban működő asthma- és légúti betegségeket gyógyító sanatóriummal, és ezáltal magyar betegek juthattak ki gyógyulni a Keleti-tenger partjára. A hollandok egészségügyi rendszerét személyesen tanulmányozhatta.

Az új váci kórház osztályvezető főorvosa 1969-ben lett. Nagy kedvvel látott munkához, és Vácott iskolát teremtetett. Korábbi érdeklődésének megfelelően munkásságában kiemelt hangsúlyt kapott a pajzsmirigybetegek és az asthma kutatása és gyógyítása, majd az anyagcsere- (zsír-, cukoranyagcsere-) betegség kérdéseinek tisztázása és a diétetika kórházi alapjainak lerakása. Nevéhez fűződik a diétás kódrendszer kidolgozása és gyakorlati bevezetése. Könyvet írt az asthmáról, a pajzsmirigyről, és számtalan tudományos közleménye jelent meg. Vácon örömmel vállalt részt a kórház szakmai felépítésében és fejlesztésében.

Tudományos továbbképzéseket szervezett és vezetett, külön szívén viselte a fiatal orvosok tovább-

képzését. Mindene volt a kórház és osztálya. Tudományos vitákban egy-egy hozzászólása, előadása világossá tette a kérdés megoldását, minden megnyilvánulása emlékezetes volt. A kórház és az orvoslás egységét támogatta.

Vallotta, hogy az egészségügy, a gyógyítók világa összetartozik, ahol a betegek szolgálata az elsődleges, és amit a szakmai és emberi tisztesség tart össze. Állította, hogy nincs kis- és nagyvárosi kórház, csak jó és rossz intézmény létezik; városi kórházban is lehet és kell magas szintű munkát végezni, mindenkinek ott, ahol sorsa és lehetősége szerint megadatott. Emlékeztetéseket továbbképzéssel is felérő nagyvizitjei, ahol tudományos igényességgel és tisztelettel vizsgálta a betegeket.

Szigorú, de következetes főnök volt, embersége feledhetetlen orvosai és nővérei számára. Műveltségét környezetének is igyekezett átadni, naprakészen olvasta a szakirodalmat angol, német és francia nyelven. A szépirodalomban is gyönyörűséget talált csendesebb óráiban. Öröm s kitüntetés volt vele beszélgetni, segített eligazodni az élet dolgaiban.

Megtisztelő közelsége érték volt, és élményt jelentett, ha szakmai kongresszusra utazva társul fogadott. Tiszta szellemi közössége felemelte és egyenrangúvá tette tanítványait, személyiségének varázsa volt a fiatalok között, pályájukon önzetlenül segítette őket. Megbecsülte és szerette a jó nővéreket, melegséggel teli, erőt adó érzés volt az osztályán dolgozni.

Nyugdíjba vonulása után is kapcsolatban maradt a kórházzal, dolgozott felülvizsgáló főorvosként vagy a számítóközpont orvos tanácsadójaként. Betegei szereték, ragaszkodtak hozzá. Kollégáit, munkatársait számon tartotta, gondossággal érdeklődött felőlük. Ereje fogyott, de sohasem adta fel. Csendesen ment el. Az általa szeretett kórházában, övéi között aludt el, ahová betegsége utolsó napjaiban tért vissza, és ahol felejthetetlen éveit töltötte.

Végakaratának megfelelően családja kísérté utolsó útjára a váci Alsóvárosi temetőben.

Szőnyi Mihály dr.

Irritábilis colon szindrómánál

DICETEL[®]

filmtabletta



- oldja a fájdalmas görcsöket
- megszünteti a székelési rendellenességeket, a görcsös székrekedést és a hasmenést
- megszünteti a kínzó felfúvódást
- jól tolerálható

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!



SOLVAY PHARMA KFT.
1119 Budapest, Etele út 59-61.
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305 • Fax: 203-4322

Belgyógyászat

Gyakori az oesophagus hypermotilitásos funkciózavara artériás hypertóniában szenvedő betegeknél. Adamek, R. J. és mtsai (Medizinische Klinik der Ruhr-Universität, St. Josef-Hospital, Bochum): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 341.

Mellkasi fájdalmakat panaszoló betegek oesophagus manometriája során tűnt fel, hogy pathológiás motilitás-profil gyakran társult artériás hypertóniához. Vizsgálataikat erre a megfigyelésre alapozták.

40 mellkasi panaszokkal jelentkező betegnél (22 férfi, 18 nő, átlagéletkor 54,7 év), valamint 20 egészséges kontrollnál (12 férfi, 8 nő, átlag életkor 50,8 év) végezték el a 24 órás oesophagus manometriát és a 24 órás vérnyomás-monitorozást. Ischaemiás szívbetegséget és gastrointestinalis betegséget kizárták coronarographiával, ill. endoscopyiával.

20 betegnél artériás hypertonia állt fenn (H csoport, 24 órás vérnyomás átlag > 135/85 Hgmm). További 20 beteg (N csoport) és valamennyi egészséges kontroll (K csoport) normotoniás volt. A manometriai adatok a három vizsgálati csoportban szignifikánsan különböztek egymástól a distalis nyomásamplitúdó (H csoport: 62 hPa, N csoport: 44 hPa, K csoport 36 hPa), valamint a szimultán kontrakciók arányának (H csoport: 23%, N csoport: 22%, K csoport: 10%) tekintetében. A kontrollcsoport normálértékeivel összehasonlítva az artériás hypertóniában szenvedő betegeknél szignifikánsan gyakrabban találtak hypermotilitásos funkciózavart, mint a normotoniás betegeknél (13/20 vs. 4/20). A normális vérnyomású betegnél ezzel szemben gyakrabban észlelték a nyelőcső megzavart propulsióját (a propulzív kontrakciók aránya a H csoportban 53%, az N csoportban 44% és a K csoportban 59%).

Az oesophagus motilitás szignifikánsan különbözött tehát a mellkasi fájdalommal jelentkező betegeknél és az egészséges kontrolloknál. Betegek mellkasi fájdalommal és hypertóniával szignifikánsan gyakrabban mutattak hypermotilitásos funkciózavarokat.

A primer artériás hypertonia általában az arteriolák simaizomzatának konstriktójával kezdődik, és csak később jön létre a morfológiai alteráció. Lehetséges, hogy az oesophagusban egy hasonló mechanizmus működik, amely a distalis oesophagus simaizomzatának fokozott konstriktójához vezet. Feltételezhető, hogy hasonló kémiai anyagok játszanak szerepet, mint pl. a NO, amely mind az erekben (EDRF = „endothelial derived relaxing factor”), mind az oesophagus simaizomzatában mint relaxáló faktor ismert. A transzmitterek vagy a receptorok szintjén létrejövő hibás funkció is kiválthatja a simaizomzat működési zavarát. Mindez a simaizomzat generalizált zavarára utal.

László András dr.

A gastrointestinalis traktus polypoidis, mint a diffúz follicularis hyperplasia manifestációja. Storr, M. és mtsai (II. Medizinische Klinik und Poliklinik, und Institut für Pathologie der Technischen Universität München): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 347.

A gyomor-béltraktusban található a nyálkahártyához asszociált nyirokszövet (MALT) és ez a nyirokrendszer betegségeiben különböző endoscopyos képet mutathat, amely az izolált polypoid laesiótól a diffúz lymphaticus hyperplasiáig terjedhet. A lymphoid hyperplasia akut appendicitis, vagy pl. Yersinia okozta jobb alhasi konglomeratum klinikai képével járhat.

Egy 21 éves, 15 éve Németországban élő, ezidáig egészséges török fiatalembert vettek fel a kórházba progresszív görcsös hasi fájdalmak, émelygés, hányás és vizes hasmenés miatt. A fizikális vizsgálat során diffúz hasi izomvédekezés és a jobb alhasban egy kb. 8 cm nagyságú konglomerátumot észlelték.

Laboratóriumi leletei közül kóros volt a vérséjsüllyedés (55 mm/h) és a CRP (6,2 mg/dl), totál se bi (2,1 mg/dl), a kreatininkinase (137 U/l) és a thymidinkinase (5,5 U/l). Diszkrét leukocytosis (13 700/μl) és enyhe

anaemia (Hb: 13,4 g/l) volt észlelhető. A székletből Listeria ivanovii volt kimutatható. A feltételezett Yersinia fertőzést sem a székletből, sem az endoscopyos biopsziából nem lehetett igazolni. A hasi UH és CT vizsgálat a jobb oldali alhasban egy kb. 6 cm nagyságú konglomerátumot mutatott splenomegalia (15,5 × 5 cm), és számos max. 1,8 cm nagyságú nyirokcsomó mellett. Endoscopyosan a terminalis ileumtól a rectumig, valamint kisebb mértékben a duodenumban is, a nyálkahártyát sűrű, részben pázsitszerűen beborító, 3–6 mm nagyságú polypok voltak láthatók. A polypusok szövettani vizsgálata diffuse follicularis lymphaticus hyperplasiát mutatott, malignitás jelei nélkül.

Antibiotikus (Ofloxacin, 2 × 400 mg i. v.) terápia hatására a klinikai tünetek gyorsan visszafejlődtek. Ezzel szemben az endoscopyos lelet változatlan maradt.

Ennél a betegnél egy diffúz follicularis lymphoid hyperplasia diffúz gastrointestinalis polyposisként manifestálódott. A diffúz follicularis lymphoid hyperplasia ritka kórkép, amely veleszületett vagy szerzett gammaglobulin hiánnyal járhat és ritkán malignus lymphomába megy át. Egy másik formája immunglobulin hiány nélkül azonban alacsony malignitású lymphomával mutat szoros összefüggést. A székletből izolált Listeriák a klinikai lefolyás alapján ezen kórkép lehetséges etiológiai faktoraiként szerepelhetnek.

László András dr.

Egy nő, aki remegett, majd choreája lett. Nagaoka, T. és mtsai (Internal Medicine of National Yamanaka Hospital, Ishikawa, Japan): Lancet, 1998, 351, 1326.

24 éves nőnek 2 éve hyperthyreosis volt palpitióval és mindkét keze remegett. Mehtimazole után panaszai megjavultak, jobban érezte magát, ezért 2 hónap után abbahagyta a gyógyszereszedést. Két év múlva a bal keze akaratlanul is mozgott, amely ráterjedt a bal lábára is és dysarthriás lett. Vérnyomása 112/74 Hgmm, pulzusa 90/min. Rugalmas tapintatú golyvát észlelték exophthalmus nélkül. A beteg nyugtalan. A bal testfelében akaratlan mozgások jelentkez-

tek. A bal kezének a mozgásai szaporak, rotatorosak, de nem ritmusosak.

A T3 4,8 nmol/l, a T4 66,2 pmol/l, a thyrotrophin 0,07 mU/l-nél kevesebb, a thyroidektómia index I 39,8%. A szérumban TGHA és MCHA autoantitesteket mutattak ki. A pajzsmirigy echographia és CT diffúz golyvát jelzett. A pajzsmirigyből vett biopsia lymphocytás beszűrődést, típusos chronikus thyroiditist derített ki. Choreát okozó egyéb kórképeket (Wilson-kór, syst. lupus erythematosus) kizártak. A kórisme: Hyperthyreosis choreaval. Therapia: methimazole, propranolol 30–30 mg/d és diazepam 10 mg/d. 4 hét alatt megszűnt a choreája, 6 hét múlva normalizálódtak a pajzsmirigy-funkciók.

Az irodalomban eddig 15 hyperthyreosishoz kapcsolódó choreát ismertettek. A thyrotoxicosis specifikusan hat az agy neurotransmitter rendszerére, a corpus striatumban károsíthatja a dopamin metabolizmust és choreát vált ki.

A chorea differenciáldiagnosztikájába a hyperthyreosist is be kell vonni.

Kollár Lajos dr.

Szív- és keringési betegségek

A szívelégtelenségben szenvedők terhelési intoleranciája az oxidatív stresszel van kapcsolatban. Nishiyama, Y., Ikeda, H., Haramaki, N. és mtsai (Third Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Japán): Am. Heart J., 1998, 135, 115.

A terhelési intolerancia a szívelégtelenség egyik leggyakoribb komplikációja. Gyakran tételezik fel azt, hogy ezen betegek terhelési toleranciája a kardiális funkció függvénye, bár az ejekciós frakció a terhelési kapacitást rosszul jelezheti, és a betegek terhelhetősége sokszor egyéb tényezőktől függ. Legújabbban a perifériás keringés megváltozását, a harántcsíkolt izomzat morfológiai és metabolikus változásait vizsgálták ebből a szempontból. Ezen változásoknak szerepe lehet a terhelési kapacitás jelentős alakulásában.

Az eddigi vizsgálatok szerint a terhelés az oxidatív stressz indukálója lehet. Ezt támasztja alá a malonildialdehid (MDA) szint emelkedése ter-

helés alatt, amely a szöveti és a plazma lipid peroxidáció markere, de emelkedett MDA szint észlelhető pangásos szívelégtelenségben is. Az oxidatív stressz pontos szerepe eddig még nem ismert kellőképpen szívelégtelenségben és a szerzők jelen vizsgálata során a terhelési kapacitás vizsgálata mellett a plazma MDA szint és az eritrocita superoxid dismutáz (SOD) enzimtartalom meghatározását végezték el a kérdés tisztázása céljából.

Vizsgálatukban 12 krónikus szívelégtelenségben szenvedő beteg vett részt (10 férfi és 2 nőbeteg), átlagos életkoruk 52 év volt. Hat beteg esetén billentyűhiba, öt esetben hypertoniás szívbetegség és egy esetben dilatatív kardiomyopathia volt az alapbetegség. A kontroll csoportot hét egészséges önkéntes alkotta (átlagos életkoruk 23 év volt). Tűnethatárolt terheléses EKG-vizsgálat történt minden esetben és az MDA plazmaszint meghatározása nyugalomban és a terhelés csúcán vett vénás vérből történt, spektrofotometriás módszerrel. A vörösvértestek SOD enzimszint tartalmát Beauchamp és Pridovich módszerével vizsgálták.

Eredmények: nyugalomban a haemodinamikai paraméterekben (szívfrekvencia, VO_2 , szisztolés vérnyomás) nem volt különbség a két csoport között. A terhelés alatt a szisztolés vérnyomás és a VO_2 volt szignifikánsan alacsonyabb a szívelégtelenségben szenvedőkön. A nyugalmi MDA szintet a betegek esetén szignifikánsan magasabbnak találták a kontroll csoporthoz képest ($3,7 \pm 1,3$ nmol/l vs $1,9 \pm 0,6$ nmol/l), amely a terhelés során tovább emelkedett a betegek csoportjában, míg a kontroll csoportban nem ($4,1 \pm 1,3$ vs $2,0 \pm 0,7$ nmol/l). A SOD tartalom nem mutatott lényeges különbséget a két csoportban nyugalomban és terhelés alatt sem ($11,6 \pm 1,6\%$ vs $11,5 \pm 0,9\%$). Amennyiben a terhelés indukálta plazma MDA szint változását (delta MDA) vizsgálták, szignifikánsan fordított összefüggést igazoltak a csúcs VO_2 -vel a betegek csoportjában ($r = -0,73$, $P < 0,01$), és hasonló eredményeket találtak a SOD aktivitás szempontjából is ($r = -0,63$, $P < 0,05$ és $r = 0,67$, $P < 0,05$).

Annak ellenére, hogy a vizsgált betegek száma kevés volt, és a kontroll csoport életkora is jelentősen eltért a betegek életkorához képest (ami ab-

ból a szempontból bír jelentőséggel, hogy az oxidatív stressz az életkorral növekszik), az eredmények alapján első ízben nyert igazolást az a feltételezés, hogy a szívbeteg csökken terhelési toleranciájának kialakulásában az oxidatív stressznek is van szerepe.

[Ref.: Számos adat szól amellett, hogy a szabad oxigéngyökök szerepet játszanak különböző betegségek kialakulásában és az öregedésben. A gyulladási folyamatok, a mutációk kialakulása, malignus transzformációk fellépte, az atherosclerotikus plakkok kialakulása és az öregedés folyamata mind erre vezethető vissza. Az oxigénből két elektron redukció révén kialakuló hidrogén-peroxid a biológiai rendszerek jellemzője, amely enzimatis és nem enzimatis úton képződhet. De képződhetnek nem páros elektronok is, amelyek addig nem veszélyesek, míg fémmel (vas, réz) nem találkoznak és a nagyon reaktív hidroxil-gyök képződik, a Fenton-reakció során. A másik út a Haber-Weiss-reakció, melynek során a szerves hidroperoxidok, ideértve a lipid peroxidot is, fémmel alkoxilgyökök képződik. A legfontosabb hidroperoxid metabolizáló enzimek: haemoperoxidáz, glutathion peroxidáz, kataláz, lakto-, myelo-, chloro-peroxidáz, citokrom P-450 és a prosztaglandin endoperoxidáz szintetázal összefüggő peroxidázok. A szabad gyökök ellen hatásosak az antioxidáns tulajdonságú természetes anyagok: um. glutathion, alfa-tocopherol, ascorbinsav, melatonin, bétakarotin, húgysav, és az antioxidáns enzimek, mint a superoxid dismutáz (SOD), glutathion peroxidázok, (GSH-Px) és a kataláz. Szintetikus antioxidánsok: 3-hidroxypyridine, 1,4-dihidropyridine, Ambunol, Silane, acetyl-cystein. Szívelégtelenségen bízottak az antioxidáns tulajdonságú carvedilol alkalmazásával nyert eddigi eredmények. Egy nagyobb vizsgálat (Copernicus Study) ezen eredmények megerősítése céljából jelenleg is tart.]

Orosz István dr.

A séta szerepe a mechanikai hatássósság javulásában: az ún. „placebo hatás” magyarázata, amely a szívelégtelenségben szenvedők ismételt terhelése esetén tapasztalható. Russel, S. D., McNeer F. R., Beere, P., A. és mtsai (Division of Cardiology, Duke Uni-

versity Medical Center, Durham, Egyesült Államok): Am. Heart J., 1998, 135, 107.

A maximális terhelési próbát gyakran használják szívelégtelenségben szenvedők gyógyszeres kezelése hatásosságának megítélése céljából. Gyakorlati tapasztalat, hogy az ismételt vizsgálat során a terhelési időtartam növekszik. Ezen „placebo hatás” miatt javasolják az ismételt terhelési próbák elvégzését egy stabil alap-terhelési idő meghatározására. Számos tanulmány foglalkozik az előzetes terhelések optimális számával, de kevés a lehetséges mechanizmusokkal. Ez magában foglalja a beteg megbarátkozását a terhelési procedúrával, az orvos és a beteg motivációjának fokozódását. Nem hagyható figyelmen kívül az ismételt terhelések trenírozó hatása és a treadmillen történő séta mechanikai hatékonyságot fokozó hatása sem, amelyek különböző metabolikus adaptációs válaszokat indítanak el. A szerzők jelenlegi vizsgálatának a célja a különböző adaptációs mechanizmusok tanulmányozása spirometriás treadmill terhelési vizsgálatokkal, szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

Szerzők 81 szívelégtelenségben szenvedő beteg esetén – egy angiotensin-II antagonistá kezeléssel terhelési toleranciára kifejtett hatásvizsgálat részeként – randomizált placeboval ellenőrzött tanulmány során öt alkalommal végzett alap-terheléssel vizsgálatok eredményeit értékelték. A betegek átlagos életkora 69 év volt, és az átlagos ejekciós frakció a 81 beteg esetén 30% volt, és a NYHA funkcionális osztályozás szerint a betegek a II.–III. kategóriában voltak. Az 50 férfi és 31 nőbeteg első és második terhelése során a terhelési idő 419 ± 140 secundumról 462 ± 130 szekundumra nőtt. A metabolikus paramétereket tekintve az I. és III. terhelés alatt szignifikánsan nem változott a csúcs oxigénfelhasználás (1119 ± 376 -ról 1105 ± 346 ml/min-ra). A maximális szívfrekvencia, a szisztolés vérnyomás, a percventilláció és a gázkicserélődés aránya sem változott. Az anaerob metabolikus küszöb kérése 211 ± 81 szekundumról 238 ± 93 szekundumra nőtt, de nem volt szignifikáns változás az oxigén felhasználásban az anaerob küszöbnél (810 ± 222 -ről 795 ± 220 ml/min-ra).

Az előre meghatározott szubmaximális szinten az oxigén felhasználás, a percventilláció, és a gázkicserélődés aránya statisztikailag szignifikáns mértékben minden esetben csökkent. Ezek az eredmények mutatják, hogy a gyors mechanikai hatékonyság növekedésében a futószőnyegen történő terhelés során a placebo hatás kialakulásához vezet az ismételt terhelések sora, amely független a beteg motivációjától és a terhelések kondicionáló hatásától.

[Ref.: Hasonló kedvező „placebo hatás” észlelhető a diagnosztikus célból történő terheléssel vizsgálatok esetén is. Az ischaemiás szívbetegség gyanújában az ismételt terhelések során gyakran észlelhető a terhelési tolerancia, de sok esetben az angina küszöb növekedése. Különösen gyógyszeres hatások vizsgálatánál fontos az ismételt terhelések elvégzése, a reprodukálható terhelési idő meghatározása céljából. Idős betegek az ismétlődő edzések a fizikai teljesítőképességet sokrétűen javíthatják. Egyes szerzők (Brown és Holloszy) vizsgálatai szerint 60 és 71 év közötti betegeknek három hónapos alacsony intenzitású tréning az alsó végtagok izomerejét és a mozgások amplitudójának fokozódását eredményezte. A beteg motivációja sem elhanyagolható tényező. A „nagyon jól csinálja” biztatás pszichés hatása nyilvánvaló. Ilyen „placebo hatás” gyógyszeres intervenció vizsgálatoknál is jelentős torzítást jelenthet az „Ugye jól érzi magát Kovács úr?” típusú kérdések esetében is.

Hangsúlyozni kell azt a tényt is, hogy az eredmények korlátait jelenti az, hogy szerzők betegek nem reprezentálják igazában az általános populációt. Az ACC/AHA irányelvei (Guidelines for Evaluation and Management of Heart Failure) szerint ugyanis csökkent bal kamra funkció esetén kontraindikációk hiányában a betegek ACE-gátló kezelése szükséges és indokolt, amely jelen betegek esetében nem történt meg. A motiváció csökkenthető a tesztek számának csökkentésével. Egyesek szerint két terhelés elegendő a hatások felmérésére és egy terhelésnél mért csúcs oxigénfogyasztás regisztrálása is jellemző és elégséges adat lehet.)

Orosz István dr.

Feketék hypertensiv vascularis betegsége, mint a halál oka, szemben a fehérekével. 587 felnőtt boncolási adatai.

Onwuanyi, A. és mtsai (Francis Ch. K. = Dept. of Med., Room 14-401, Harlem Hosp. Center, 506 Lenox Ave, New York, NY 10037, USA): Hypertension, 1998, 31, 1070.

New York város központi egészségügyi hivatala adatait használták fel a szerzők annak eldöntésére, hogy a városban és környékén élő feketék és fehérek boncolási adatai alapján milyen különbségek észlelhetők a cardiovascularis halálozás arányait illetően. 1991-ben 72 421 haláleset fordult elő a városban és környékén ebből az egészségügyi hatóság 21 564 halott adatait regisztrálta. Boncolás 7162 esetben történt (9,8%). Cardiovascularis szempontból a szerzőcsoport olyan 20 évesnél idősebb halottak adatait használta fel elemzésre, akiknek a halál okaért cardiovascularis betegséget tüntettek fel.

A boncoláson alapuló feldolgozást azért vélték a szerzők a legmegfelelőbbnek, mert számos, egymásnak ellentmondó adat van az USA-ban született feketebőrűek és fehérek cardiovascularis halálozását illetően. A boncolási adatokra támaszkodva külön csoportot alkottak az atherosclerotikus szívbetegségek (az 50%-osnál nagyobb coronaria szűkületet vették significánsnak), friss myocardialis infarktust a 7 napon belül elhaltakra vonatkoztatták. Hypertensiv vascularis betegségek csoportja volt a következő, egy másikba a pangásos szívelégtelenség miatt elhaltak tartoztak, a maradék egyéb cardialis megjelölésű részbe a reumás eredetű szívbetegségek, a heveny és idült tüdőeredetű szívbetegségek, a különféle carditisek (peri-, endo-, myocarditis), a cardialis ritmuszavarok okozta halálozásokat sorolták. Hirtelen szívhalál megjelöléssel azokat a halottakat illeték, akiknek halála 1 órán belül következett be, ez a diagnózis klinikai értelmezésű volt, a boncolás nem erősítette meg ezeket.

Végül 587 halott adatait tudták megfelelő módon feldolgozni, közülük 314 volt feketebőrű, 273 fehérbőrű, életkoruk 22–95 év között volt. A meghalt fekete férfiak átlagos életkorukban nem különböztek a fehérektől, a fekete nők viszont szignifikánsan fiatalabbak voltak haláluk idejében (54,7 év v. s. 61,5 év). Összehasonlítva a feketéket és fehéreket, életkorban szignifikánsan idősebbek vol-

tak a fehérbőrűek. Boncolással az atherosclerotikus eredetű szívbetegség significansan gyakrabban fordult elő a fehérek között (64% v. s. 38%), ezen belül a friss és régebbi myocardialis infarctusok aránya is magasabb volt a fehérbőrűek között. Viszont a hypertensiv eredetű vascularis betegségek a feketék között domináltak (42% v. s. 23%). Az egyéb és halálhoz vezető szívbetegségek arányában nem volt értékelhető különbség a fekete és fehérbőrűek között.

[Ref.: Nem éppen hízelgő a New York egészségügyi intézetében regisztrált halottvizsgálati jegyzőkönyvek minősége. A metodikai részben a szerzők is megjegyzik, hogy a tervezett 720 halott adataiból csak 587 volt használható, mert a jegyzőkönyvben számos esetben hiányzott annak megjelölése, hogy a halott fekete vagy fehérbőrű-e, ritkábban még a beteg nemét sem tüntették fel. Többeknél hiányzott a test-súly, valamint a szív súlyának megjelölése és jelentős számban nem tüntették fel (144 eset) a halál klinikai okát. Mindezeket túl a rendkívül alacsony boncolási arány – a már említett 9,8% – is elgondolkodtató.]

Iványi János dr.

Hipertóniás krízisben szenvedő betegeiket hogyan látják el az orvosok? (56, a hesseni belklinika dolgozó kolléga kérdőíves válasza.) Wenzel, U. O. és mtsai (Eppendorf Egyetemi Kórház Belklinikai Nephrológiai Részlege, Hamburg & Berlin-Weissensee Nephrológiai Centrum, Berlin): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 443.

A vizsgálatból a Frankfurteri Belgyógyászati Klinika kimaradt. A szerzőhármas az irodalomban hasonló témájú munkát nem talált. A megkérdezettek 23%-a a hipertóniás krízis (CH) kórisme felállítására elegendőnek tartja a magas vérnyomás fennállását. A diastolés (D) vérnyomás (RR) alsó határát 16% 130-nak, 39% 120-nak, 21% 110-nek, 17% 100-nak, 2% 90-nek jelölte meg, a systolés (S) RR-t 80% 200-nak adta meg. A tenziót (T) 76%-ban orvos, 85%-ban az ápolószemélyzet mérte; többnyire (77%) fekvő testhelyzetben. A kérdések lényegében két részből álltak: (1) a diagnosztikus és a (2) terápiás részből a második ismét két tagból állt: (a) a

kerülendő és az (b) ellenjavalltnak tartott szereket sorolták föl a különféle CH alcsoportjaira vonatkoztatva (a vizsgálatban sürgősségi profilú osztályok is részt vettek).

Aszimptómás (A) CH-ban mellkas-rtg-felvételt 96%-ban, myocardialis infarctusban és angina pectorisban (MI és AP) 82, ill. 90%-ban, eclampsában (E) 42%-ban végeztek.

EKG-vizsgálatot ACH-ban 59%-nál, MI- és AP-ben 96%-ban [Ref.: Szívenzim-meghatározás 64%-ban történt MI- és AP-ban], dissectio aortae-ban (DisAo) 90%-ban. [Ref.: Echocardiographiás vizsgálat MI- és AP-ban; aortográphia, ill. angiographia DisAo-ban nem volt.]

Koponya-CT-t encephalopatiában (EP) 70%-ban, cerebrális inzultusban (CI) 78%-ban végeztek. Mkas-CT DisAo-nál 43%-ban, hasi CT ugyanitt 42%-ban volt. Nőgyógyászati konzíliumot E-ben 41%-os gyakoriságban tartottak szűkségesnek. [Ref.: E-ban terhességi toxemia viszonylag gyakori, ezért a gynekológiai vizsgálat elengedhetetlen; mindenesetre fontosabb, mint a mkas-rtg, amit 43%-ban készítették el.] A laborvizsgálatok közül leggyakrabban az elektrolit-, kreatinin-, szívenzim-meghatározás és vérképmeghatározás készült. [Ref.: Nem történt vizeletelemzés, se húgysav-, májenzim-vizsgálat és haemolízis-meghatározás], 11% nem válaszolt.

[Ref.: Nem történt „roll over”-teszt E-ben].

Az elérendő RR értékét (ún. „célvérnyomás”) ACH-ban 160/90-, MI és AP-ben 140/90-, EP-nél és CI-ben 160/90-, E-ben 140/90-, DisAo-ban 120/90-ben adták meg. A csökkenést 60% 15–60 percen belül kívánta elérni, 11% nem adott választ.

Ca-antagonista nifedipint ACH-ban 95%, EP-ben 85%, CI-ben 88%, DisAo-ban első gyógyszerként 40% írt föl; második szerként nifedipint adott oedema pulmonumban (toOP) 31%, MI-ben 38%, E-ben 36%.

Nitroglycerint első szerként 37% adott, MI-ben 59% rendelt. Alfa-receptor-antagonista uradipilt második szernek ACH-ban 1%, EP-ben 8% és CI-ben 5% adott.

Dihydralazint elsőnek választandó gyógyszernek E-ben 40% rendelt. Furosemidet harmadikként OP-ben 27% írt föl. Nitroprussidot DisAo-ban 3. gyógyszerként 11% írt elő [Ref.: Béta-receptor-blokkoló nélkül]; ugyanitt

uradipilt 13%, nifedipint 61% adott, 2–29% nem válaszolt.

A kerülendő gyógyszerek: béta-receptor-blokkolók OP-, MI-, AP- és DisAo-ban; clonidin EP-, CI- és E-ben; rauwolfia serpentina EP- és CI-ben; dihydralazin MI-ben; ACE-gátlók E-ben; az eddig felsorolt antihipertenzív gyógyszer közül ACH-ban csupán a béta-receptor-blokkolókat ellenjavallták [Ref.: Hiba, mivel lényegesen több tartozik ide].

Ellenjavalltnak tekintették a clonidint EP- és CI-ben, valamint E-ben; a rauwolfiát még E-ben is; ACH-ban az eddigi gyógyszerek közül egyet sem [Ref.: Igen súlyos tévedés(!)].

Szerzők néhány megjegyzése közül:

– A válaszadó kollégáknál súlyos tudásbeli hiányosság („Wissenlücke”) tapasztalható.

– Az RR-t igen sokszor indokolatlanul és/vagy túl drasztikusan és gyorsan csökkentik. Célunk nem az RR mindenáron történő lenyomása, hanem a beteg életkilátásainak javítása; mindenekelőtt azt kell eldöntenünk, hogy a tenziót mikor, milyen mértékben és milyen ütemben mérsékeljük. [Ref.: Az „asymptomatikus hipertóniás krízis” kifejezés fából vas-karika, logikailag contradictio in termino.] Az angolszász orvosi irodalomban olvashatunk a CH kapcsán „készletlen állapot”-ról („preparedness”), amelyben az ecceszíve magas RR-t ajánlatos lehet mérsékelni, de nem 15–60 percen belül, hanem 24–48 óra alatt, és nem egy előre meghatározott alacsony értékre, hanem adekvát módon [Ref.: Az adekvát szó nyilván a célszerv(ek) mindenkori jó vérellátására vonatkozik.]. Gravidánál pl. akár 160/110-nél is felléphetnek görcsök, míg hosszú évek óta hipertóniás beteg a 240/140-es RR-t is viszonylag jól tolerálhatja, tehát csakis a kórelőzmény és a klinikai kép alapján dönthetünk és döntsünk.

– DisAo-ban a választandó szer nitroprussid és béta-receptor-blokkoló; a kérdezettek nitroprussidot csak igen kis %-ban írtak föl [Ref.: És akkor is béta-receptor-blokkoló adása nélkül, holott azt ilyenkor együtt vagy valamivel még előtte is adjuk.]

– A béta-blokkolókat túl gyakran és indokolatlanul kontraindikálják ott, ahol az az elsőnek választandó gyógyszer lenne [Ref.: Arról sincs szó az ide vonatkozó válaszokban, hogy szív-

izom-gyengeségben, ha különben a béta-blokkoló indikált lenne, digitálisvédelemben nagyon gyakran kitűnő eredménnyel adhatjuk.].

- Nagy az ellentmondás a Ca-antagonisták kérdésében is: CH-ban 31-95%-os gyakorisággal rendelik, ugyanakkor viszont sokszor kiiktatnák azt a terápiás fegyvertárból, sőt ellenjavallják. Az utóbbi időben tényileg fellángolt a vita az 1,4-dihydropyridin típusú (tehát gyors hatású) Ca-antagonisták adása körül - az esetleges reflextachycardia következtében fellépő vérellátási elégtelenség miatt, ezért a Német Orvosok Gyógyszerbizottsága 1997-ben csatlakozott azon nemzetközi állásponthoz, miszerint gyors hatású Ca-antagonista szert instabil AP- és MI-ban nem adunk.

Fischer Tamás dr.

Endokrinológia

A parathormon szekréció rövid tartamú gátlása Ca-receptor agonistával primer hyperparathyresosisban. Silverberg, S. J. és mtsai (Dept. Med., Pharmacol., College Physiol., Surg., Columbia Univ., New York): N. Engl. J. Med., 1997, 337, 1506.

A legtöbb primer hyperparathyresosisban (PHP) szenvedő az USA-ban tünetmentes. Ennek ellenére műtéti kezelést alkalmaznak. A se. Ca és parathormonszint csökkentése a szimpomatikus, a sikertelen műtéten átesett, vagy az azt elutasító betegeken jön számításba.

PHP-ban a mellékpajzsmirigy sejtek Ca érzékelő receptorai szabályozzák a parathormon szintézist és szekréciót. A megnövekedett extracelluláris Ca aktiválja a receptorokat, az intracelluláris Ca növekszik, s ez blokkolja a parathormon szekréciót. E mechanizmust utánzó phenylalkilamin származék, az R-568 calcimimetikus molekula, szintén gátolja a parathyreoidea sejtműködést.

A szerzők 20, átlag 62 éves, tünetmentes nőbeteg (átlagos se. Ca 10,7 mmol/l, parathormon 77 pg/ml) alkalmazták a szert. A vizsgálat randomizált, kettős vak, placebóval kontrollált volt. Minden esetben 1 placebo és 2 gyógyszeres, átlagosan 2 hetes kezelési periódust alkalmaztak. Az R-

568 adagja 8 betegen 4-10 vagy 20 mg volt, fokozatosan emelkedve, 12 esetben 20, 80 vagy 160 mg. Valamennyi beteg 3-szor vizsgálták.

A parathormon koncentrációja csak nagyobb gyógyszeradagok hatására csökkent szignifikánsan. A maximális csökkenést a bevétel után 1-2 órával mérték. A parathormonszint 10 mg R-568 hatására még csökkent, 4 mg bevétele után nem változott.

A se. ionizált Ca-tartalom viszont kisebb gyógyszeradagok hatására a bevétel után 4 órával mérséklődött. A vizelet Ca-kiválasztás 160 mg R-568 hatására 2-4 óra múlva növekedett, 8 óra elteltével már nem észleltek változást. A növekedés a parathormon koncentráció csökkenését 2 órával követte, egybeesett a se. Ca változásával.

Az eredmények arra utalnak, hogy az R-568 postmenopausában lévő nőkön csökkenti a parathormon szekréciót és alkalmas az enyhe PHP kezelésére. A szer előnyösebb, mint a metastatikus calcificatiót okozó P terapia, az oestrogéneknel pedig hatékonyabban csökkenti a parathormon szintjét. A biphosphonatok közül a clodronat és pamidronat transiens hatású, de a PHP alapvető mechanizmusát, a parathormon túltermelését egyik szer sem befolyásolja. Az R-568 hormonszekréciót gátló hatása postmenopausás PHP-ban szenvedő nőkön, valamint in vitro és állatkísérletben is igazolódott, a se. parathormont és Ca-tartalom csökkent. A hypocalcaemiás válasz kinetikája arra utal, hogy a gyógyszer hatása elsődlegesen a parathormon szekréciójára irányul.

Holländer Erzsébet dr.

Haemochromatosis mint endokrin szubfertilitás okozója. Tweed, M. J. és mtsai (Peterborough District Hospital, Peterborough): BMJ, 1998, 316, 915.

A szerzők szubfertilitás miatt vizsgált két testvér esetét közlik. A haemochromatosisuk akkor derült ki, amikor az egyik cukorbeteg lett.

A 32 éves férfit a szubfertilitás szakrendelésen vizsgálták ejakuláció-elegendőség miatt. Az arc-, hónalj- és szeméremszőrzete gyér, a heréi puhák, a szaglása csökkent, a látótere teljes. A karyotípusa szerint férfi. Gona-

dotropin releasing hormon i. v. adása után a testosteron, a folliculus stimuláló és a luteinizáló hormon koncentrációja nem volt mérhető. A thyreoidea stimuláló hormon és a prolactin szintje, valamint a koponya-CT normális. Testosteron, majd chorion-gonadotropin és menothrophin kezelés eredményeként a partnere kétszer sikeres terhességet viselt ki.

Négy év múlva cukorbetegként került a szerzők kórházába. A bőre pigmentált. A vas szaturációja 93,4%, a ferritin koncentrációja 1036 mikrog/l. A májbiopszia a típusos praecirrhotikus elváltozásokkal megerősítette a haemochromatosis.

A beteg 34 éves nővérét is ellenőrizték, akinek tíz évvel korábban amenorrhoeája volt, de a gonádális működése akkor más eltérést nem mutatott. Még öt év múlva sem menstruált. Vizsgálatkor a prolactin és a thyreoidea stimuláló hormonszintje rendben, de a luteinizáló és a folliculus stimuláló hormon koncentrációját nem tudták mérni. A méhe kicsi. A vas szaturációja 99,9%, a ferritin koncentrációja 2130 mikrog/l. A májbiopszia haemochromatosis és noduláris cirrhosiszt észlelt. A megfelelő kezelés elenére sem esett teherbe.

Haemochromatosisban a hypothalamusban, a hypophysisben vagy a gonádokban lerakódott vas hypogonadismust és infertilitást okozhat. A haemochromatosis homozygota gyakorisága 0,3-0,5%, a heterozygotáé 11,5%. Fontos a korai diagnózis, mert kiadós vérlebocsátással helyreállítható a hypothalamus-hypophysis-gonádális és a reprodukív működés. Idős korban és a kórfolyamat előrehaladtával a vénaszekció már nem javít, de férfiban a testosteron visszahozza a potenciát és a libidót.

Az endokrin és a fertilitással foglalkozó szakkönyvek meglepően kevés figyelmet fordítanak a haemochromatosisra.

Kollár Lajos dr.

Haematologia

A serum transferrin-receptor és a serum-ferritin-hányados értékelése a vashiány diagnosztikájában. Punnonen, K., Irjala, K. és Rajamäki, A. (Central Laboratory, Departments of

Természetesen a módszer nem alkalmas rutin vizsgálatokra, mindazonáltal klinikai ambuláns betegeken elvégezhető, ahol a csontvelővizsgálat invazív beavatkozásnak számít a vaskraktárak felmérésében.

Bán András dr.

Nephrosis szindróma mint immun-toleranciás szövődmény B-haemophiliában. Ewenstein, B. M. és Take-moto, C. és mtsai (Children's Hospital and Brigham Women's Hospital Boston, Children's Hospital of Michigan Detroit, Robert wood Johnson Univ. Hospital New Brunswick and New York Hospital, New York, USA): Blood, 1997, 89, 1115.

IX-es faktor (IXf) inhibitorok mintegy 1,5–3,0%-ban keletkeznek súlyos B-haemophiliásokban, rendszerint a IXf-antigén teljes hiánya folytán. A magas titerű inhibitorok komoly veszélyt jelentenek az akut vérzések kezelésében, hiszen terápiás IXf szintet akkor sem lehet biztosítani, ha nagy mennyiségű IXf koncentráttal próbálják a vérzést csillapítani. Igaz, hogy a standard és az aktivált prothrombin koncentrátumok (PCC és a PCC) sokszor adekvátan képesek a normális haemostatust fenntartani, ennek ellenére csak a betegek egy részében hatékonyak, emellett súlyos allergiás tüneteket válthatnak ki azokban, akik a IXf-al szemben érzékenyek. Az egyetlen logikus alternatív terápia rekombináns VIIa faktorral történhetne, de ez az USA-ban nincs szabad forgalomban, éppen ezért a IXf-ellenes antitestek eliminációja lenne a megfelelő eljárás.

Jelenleg nincsen olyan standard módszer, amivel immuntoleranciát lehetne kiváltani, ezért a terápiás módszerek nagy adag iv. gamma globulin infúzióra és tartós IXf koncentrátum terápiára korlátozódtak, amit alkalmasszerűen cyclophosphamid, plasmapheresissel kombináltak. A négy intézet szerzői három esetet ismertetnek, akikben az immuntolerancia során nephrosis szindróma keletkezett, magas titerű IXf-ellenes antitestekkel és allergiás reakciókkal.

Az első beteg 2 éves fiú, akinél 10 hónapos korban enyhe koponyatrauma után krónikus subduralis haematoma keletkezett, ezért monoklo-

nalis IXf-al kezdték kezelni (Mononine, 100 E/kg kétnaponként). Egy hónappal később mellkasi és mediastinalis vérzés miatt centrális vénás katétert vezettek be és ezen keresztül újabb IXf kezelést végeztek. Ekkor specifikus inhibitorra figyeltek fel 67-es Bethesda egység titerrel. A különböző IXf készítményekkel végzett bőrpróba minden alkalommal pozitív volt. Urticaria, majd életveszélyes anaphylaxiás reakció fejlődött ki FEI-BA (IXf-t tartalmazó aPCC) beadása után. Néhány hónap elteltével újabb vérzés miatt rekombináns VIIa faktorra volt szükség, ami a vérzést csillapította. Immuntoleranciát és deszenzibilizálást cyclophosphamiddal, iv. gamma-globulinnal és IXf-készítménnyel akartak biztosítani, melyek hatására az inhibitor titer 1–8 BU-ra csökkent. Az IT regiment követő 9. hónapban nephrosis-szindróma alakult ki, klasszikus klinikai és laboratóriumi tünetekkel. Prednisolon kezelés hatására állapota annyira javult, hogy sor kerülhetett vesebiopsziára, melynek során membranosus glomerulonephritis derült ki. Ekkor a Mononin adagot a corticosteroidokkal együtt már csökkenteni lehetett. A fehérje-vizelés fokozatosan csökkent, a beteg BU titer pedig 1-en stabilizálódott.

A második eset annyiban hasonlít az előbbihez, hogy a kezelés kizárólag Mononinnal történt és a maximális BU titer elérte a 40-t, kifejezett allergiás tünetekkel együtt. Cyclophosphamid és IXf koncentrátum hatására az inhibitor titer itt is lényegesen csökkent, de 8 hónap elteltével nephrosis szindróma keletkezett. Prednisolon terápia hatására a tünetek mérséklődtek.

A harmadik beteg posttraumás intracranialis vérzés miatt szintén IXf-koncentrátumot kapott és súlyos allergiás reakciók miatt antihistamin és szteroid kezelést kezdtek, ami hatástalan volt, csak a fenti IT regimen következményeképpen csökkent az inhibitor titer a túlérzékenységi tünetekkel együtt. Röviddel ezután interkurrens lázas betegséget követően nephrosis szindrómát észleltek, melynek tünetei ugyan megszűntek, de a proteinuria változatlan maradt.

A három betegnél az egyik közös vonás, hogy nephrosis az IT sémával végzett terápia után a 8–9. hónapban keletkezett. Mivel a B-haemophilia elterjedtsége az A-val szemben igen-

csak kisfokú és inhibitorok ugyan-csak ritkán fordulnak elő, ezért az IT kezeléssel nem lehet biztos véleményt mondani; Németországban két hasonló eset közölték és az esetszámból semmiképpen nem lehet egyértelmű következtetést levonni. Nem érthető teljesen az az immunológiai folyamat sem, ami a sikeres IT kezelést magyarázná. Keringő VIII-f és IXf ellenes antitestek alvadási aktivitás nélkül a kétfajta haemophiliában egyaránt kimutathatók immuntolerancia állapotában. A-haemophiliában az IT anti-idiotipusos antitestek keletkezésével járhat együtt, de a beteg immunoglobulinjai az anti-VIII-f ellenanyagokat semlegesítik. Szerzők ismeretei szerint A-haemophiliában mindeddig nem közöltek nephrosis szindrómát, igaz ennek a pontos oka nem ismert, de két elképzelés lenne: 1. A IXf molekuláris tömege 55 000, egyformán oszlik el az intra és az extravasculáris résekben, míg a VIII-f, nagyobb molekulatömege révén, akár csak a v. Willebrand f., intravasculárisan található. 2. B-haemophiliás betegek, amennyiben IT kezelésben részesülnek jóval több idegen fehérjét kapnak, mint az A-haemophiliások. A VIII és IX faktorok plasmakonzentrációja 0,1, ill. 5 µg/ml. B-haemophiliásokban a standard 100 E/kg-os adag 500 µg IXf fehérjét tartalmaz, amivel szemben A-haemophiliában a VIII-f mennyiség 10 µg, ami arra utal, hogy mind az immunkomplexeknek a mennyisége, mind a szöveti eloszlása a kétfajta haemophiliában különbözik.

A 3 esettel kapcsolatban is jogos annak hangsúlyozása, hogy IXf ellenes terápiával allergiás anamnesisű betegekben késői nephrosis szindróma keletkezésével kell számolni.

Bán András dr.

Diabetologia

Diabetes. Mandrup-Poulsen, Th. (Steno Diabetes Center, DK-2820 Gentofte, Denmark): Br. M. J., 1998, 316, 1221.

A jelentős dániai diabetes központ főorvosa klinikai összefoglalójában a diabetes kutatásban végbement legfrissebb változásokról ír. Mondanivalóját 5 nagyobb részben taglalja.

Az első részben arról szól, hogy a diabeteses várt prevalenciája megduplázódik az 1994–2010 évek között, mégpedig 239 millió diabetesessel lehet akkor már számolni. Ez a növekedés elsősorban onnan adódik, hogy napjainkban is látványosan növekszik azon diabeteses gyermekeknek a száma, akiknek betegsége még 5 éves koruk előtt válik ismertté. Ebben biztosan van környezeti tényezőknek is szerepe, ezek között elsősorban vírusinfekciók és bizonyos táplálkozási tényezők emelhetők ki. Utóbbiak között finn szerzők vizsgálatai a legjelentősebbek, szerintük az újszülöttek korai tehenetjel való táplálása fokozza a gyermekkori diabetes kockázatát. Újabb adatok vannak arra vonatkozólag is, hogy a foetális malnutritio késői eredményeként nem insulin dependens diabetes felléptével lehet számolni. Jelentős előrelépés történt a diabetes genetikájának kutatásában, az egyik módszer a chromosomal régiók vizsgálatát derítette fel, a másik, ún. complementar metodika genetikailag bizonyos fehérjéket vesz célba és terjeszti ki a kutatást családi vonatkozásokra is. A 18-as chromosoma régióinak eltérései sok tekintetben felelősek az insulin dependens diabetesért, a nem insulin dependens diabetes genetikai markerét csak az ún. fiatakkori késői kezdetű (MODY) diabetesben találták eddig meg.

A szerző foglalkozik a *glucose hypothesis*-sel is, ennek kapcsán a DCCT-tanulmány eredményeit és hiányosságait említi (13 év alatti és 39 év fölötti diabeteseseket kizártak a tanulmányból, a macrovascularis szövődményekkel a tanulmány nem foglalkozik). Említés történik a japán Kumamoto-tanulmányról is, melynek következtetései nem insulin dependens betegen is hasonlóak, mint a DCCT-tanulmányban foglaltaké.

Az angliai és még be nem fejezett tanulmány hasolóképpen nem insulin dependens diabetesesekkel foglalkozik (UKPDS), ennek eddigi eredményeiből az emelhető ki, hogy bármilyen kezeléssel a <6 mmol/l alatti optimális vércukorszintre kell törekedni. Azzal azonban még adósak a tanulmány irányítói, hogy a különböző kezelésekre évek során hogyan alakulnak az érrendszeri szövődmények.

Iványi János dr.

United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: 6 éves randomizált és ellenőrzött klinikai kísérlet sulfonylurea, insulin és metformin terápia összehasonlításával olyan frissen diagnosztizált 2. típusú diabeteseseken, akiket tartósan nem lehetett csak diétával egyensúlyban tartani. (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, Diabetes Research Laboratories, Radcliffe Infirmary, Woodstock Road, Oxford OX2 6HE, United Kingdom): Ann. Intern. Med., 1998, 128, 165.

Az Egyesült Királyságban 1977–1991 között 15 központból 4075 olyan 2. típusú diabetest vontak be a nyomonkövetéses vizsgálatba, akik életkora 25–65 év között volt és diabetesüket frissen fedezték fel. A diagnosis egyik kritériumaként a két alkalommal mért 6 mmol/l feletti éhomi vércukorszintet vették. Először valamennyi beteget olyan diétára fogták amelyben a napi széndhidrát bevitel 50% körüli volt, alacsony telítettségű volt a zsírtartalom és mérsékelten magas a rosttartalom. Elhízott betegek esetében a napi kalória bevitelt természetesen redukálták. Előbb havonként ellenőrizték a betegeket és 3 hónap után azt találták, hogy 13,7%-uk (560 beteg) már nem volt alkalmas csak kizárólagos diétás kezelésre. Ekkor még 746 beteget diétával is egyensúlyban tudtak tartani (éhomi vércukorszintjük nem haladta meg a 6 mmol/l-t). A diétára már resistenssé vált betegeket, valamint azokat, akiknek éhomi vércukorszintje 6–15 mmol/l között volt, a továbbiakban gyógyszeres kezelésben részesítették, többségük sulfonylurea készítményt – az elhízottak metformint – kapott, felénél kevesebb pedig ultralente insulint. A sulfonylureákból a maximális napi adag 500 mg chlorpropamid, 20 mg glyburid volt, a metformin maximális napi adagja 2500 mg. Ha a betegek 14 E-nél több ultralente insulinra szorultak, a későbbiekben átváltották (7 mmol/l feletti éhomi vércukorszint esetében) naponta többször adott közepes és gyors hatású insulinra. Gondosan ellenőrizték a széndhidrát-anyagcsere egyensúlyban tartása mellett (HbA_{1c} is) a hypoglycaemiás epizódokat, a β -sejtfunkciót, a plasma insulin-HDL-cholesterin és összcholesterin szintjét is, valamint a betegek testsúlyát és a szemfenéki képet is.

A 6 éves megfigyelés során azt találták, hogy a diétára már hamar resistenssé vált betegek fiatalabbak, kevésbé elhízottak voltak, mint a többiek és retinopathiájuk kifejezettebb volt. Hat év alatt az insulinnal kezdetől kezelt betegek éhomi vércukorszintje alacsonyabb volt, mint a tablettával kezeltéké, a HbA_{1c} koncentrációja csak minimális ingadozást mutatott. Hat év alatt a kezdetben csak ultralente insulinnal kezelték 51%-a igényelte a gyors hatású insulin beiktatását is és a sulfonylureákkal kezelt betegek 66%-ának volt metformin vagy insulin kiegészítő terápia szükséges, hogy éhomi vércukorszintjüket 15 mmol/l alatt tudják tartani. Az insulinnal kezelték súlygyarapodása és hypoglycaemiás epizódjai jóval gyakoribbak voltak, mint a sulfonylureákkal kezeltéké. A metformin csoport betegeinek súlygyarapodása és hypoglycaemiái voltak a legkevesebbek. Az elsődleges diéta resistens betegek eredményei mindenfajta terápiával rosszabbak voltak 6 év múltán, mint a csak diétával ellenőrzött csoport betegeié.

Úgy tűnik tehát, hogy a kezdeti diétára 3 hónap alatt resistenssé vált betegeket minden nem kívánatos szövődmény ellenére (hypoglycaemiák, súlygyarapodás) mégis célszerű orális szerekkel indítani, ezek hatástalansága esetén insulinnal kezelni a megfelelő vércukorszint elérésének biztosítására.

Iványi János dr.

Új antidiabetikus gyógyszer a troglitazon – remények és aggodalmak. Szerkesztőségi közlemény. Imura, H. (Kyoto Univ.): N. Engl. J. Med., 1998, 338, 909.

Nem insulindependens diabetes mellitusban (NIDDM) a vércukor csökkentésére és a pathophysiologiai eltérések javítására alkalmazott gyógyszerek közül a sulfonylurea vegyületek az insulin szekréciót serkentik. Hatásukat a béta-sejtek sulfonylurea receptoraihoz kötődve fejtik ki. A biguanidok, elsősorban a metformin a hepatikus glukóz termelést csökkentik, de perifériás hatással is rendelkeznek. A harmadik gyógyszertípushoz tartoznak az alfa glukozidáz gátlók, melyek a széndhidrátok emésztését és felszívódását befolyásolják.

Újabb kutatások eredménye a thiazolidindion gyógyszercsoport, mely a perifériás insulin rezisztenciát változtatja meg. NIDDM-ben szenvedő állapotokon e szerek csökkentik a hyperglykaemiát s ennek következtében az insulin rezisztenciát. A thiazolidindion a peroxisom proliferátor-aktivátor receptorokhoz kötődik. E receptorok a fibroblast zsírséjtté történő differenciálódásának transcriptiósfaktorai, de szerepük van az intermedier anyagcsere gének expressiójában is. Utóbbi gének a zsír-, izom- és vastagbél szövetekben fordulnak elő. A thiazolidindion vegyületek valószínűleg a perifériás glukóz felvétel növelésével javítják az insulin rezisztenciát.

A thiazolidindion közül elsőként a troglitazon vált hozzáférhetővé. Kétős vak kísérletben a szer NIDDM betegekben a vércukrot és a glykozilált haemoglobin szintjét szignifikánsan csökkentette. A hatás 3, 8, 12 hét után érte el maximumát, s ezt az insulin-szükséglet csökkenése is kísérte.

A troglitazon hatásos azokban az esetekben is, akiken sulfonilureákkal és biguanidokkal a diabetes nem kontrollálható. A gyógyszer alkalmazható monoterapiaként, vagy más készítménnyel kombinálva.

Humán vizsgálatok szerint napi 400 mg troglitazon az insulin által közvetített glukóz felvételt főként a harántcsikolt izomzatban növeli, s korábbi megfigyelésekkel ellentétben nem befolyásolja az endogén glukóz termelést. Figyelemre méltó a troglitazon lipid anyagcserére gyakorolt hatása is: a se. össze, HDL- és LDL-cholesterin szintjét nem befolyásolja, esetleg kissé fokozza, a triglicerid és szabad zsírsav szintjét viszont csökkenti, a testsúlyt enyhén növeli.

A thiazolidindion vegyületek a NIDDM hatékonyabb kezelésének reményét keltik. A perifériás szöveteket az insulin hatással szemben érzékenyebbé teszik, így csökkentik az insulin igényt. A sulfonilureákkal szemben hosszú kezelés után sem okoznak béta-sejt kimerülést.

Kedvezőtlen a troglitazon hepatikus mellékhatása, mely néhány esetben halálos volt. Amerikai szerzők 2510 beteg megfigyelése során 1,9%-ban észleltek kóros májfunkciókat, a placebóval kezelték között 0,6%-ban. A májkárosodás reverzibilis volt.

A troglitazon első szerként ajánlják elhízott NIDDM betegek kezelésére. Alkalmazható más gyógyszerrel kombinálva, súlyosabb hyperglykaemia mérséklésére. Májkárosító mellékhatása miatt a betegek rendszeres kontrollja szükséges.

Holländer Erzsébet dr.

Heveny veseelégtelenséggel szövődött diabeteses ketoacidosis: frissen felfedezett IDDM betegekben való ritka társulás. Muzulu, S., Gregory, R. (Leicester General Hosp. NHS Trust, Gwendolen Road, Leicester LE5 4PW, United Kingdom): Practical Diabetes Int., 1998, 15, 52.

A két leicesteri szerző Labovitz H. E. Lancet-beli cikkére hivatkozik (Diabetic ketoacidosis, Lancet, 1995, 345, 767-772.), mely szerint a ketoacidosis kezdődő diabetes az eseteknek mintegy 25%-ában fordul elő, a többi kiváltó ok infectio (30%), a betegek nem megfelelő együttműködése a kezeléssel (25%) és nem kideríthető ok kb. 25%. Heveny veseelégtelenség igen ritkán fordul elő a ketoacidosis szövődeményeként, és ha nincs lehetőség az időbeli felismerés mellett dialysisre, a kimenetel legtöbbször halálos.

28 éves asztmás nőbeteg részben légzési panaszokkal, részben 2 napos polyuriás és polydipsiás panaszokkal, hányással került felvételre. Édesanyja és kedvenc kutyája diabeteses, insulinozottak.

Általános elesettség, hőemelkedés, dehidráltság uralta a felvételi képet. Az éhomi vércukorszint 38,1 mmol/l volt, jelentős acidosis (pH 7,02), alacsonyabb serum nátrium (129 mmol/l) és káliumszint (2,8 mmol/l). Ekkor az urea nitrogén 7,1 mmol/l, a serum creatinin értéke 120 µmol/l volt. A beteget megfelelő hydrálással (24 óra alatt 9 liter intravénásan bejuttatva), i. v. insulinnal rendbehozták a szénhidrát-anyagcsere kisiklásából, de már ekkor feltűnt, hogy megfelelő vizeletürítés mellett az urea nitrogén és a kreatininszint is egyre emelkedő tendenciát mutatott, az acidosis is csak kissé mérséklődött. Egyidejűleg tüdőoedema alakult ki, emiatt intermittáló pozitív nyomású lélegeztetésre került sor egyidejű renoprotectív kezeléssel. Mindezek ellenére mindkét renális paraméter tovább növeke-

dett s bár a vese ultrahang-vizsgálat normális képet adott, diagnosztikus laparoscopia történt, a kis mennyiségű hasúri folyadékban kívül egyebet nem találtak, bacterológiai vizsgálat negatív lett. Ugyanekkor a bronchialis atmoszással nyert folyadékból ceftazidimre érzékeny pseudomonas törzs nőtt ki. Ekkor a beteg már állandó veno-venous haemofiltrációban is részesült és a ceftazidim beiktatása mellett néhány nap múlva jobban lett, laboratóriumi paraméterei is jelentős mértékű javulást mutattak és a betegség kezdetétől számított 15. napon mért 753 µmol/l-es kreatinin érték 10 nap múlva normalizálódott.

A szerzők a hevenyen fellépett veseelégtelenség okának a másodlagosan kialakult veseischaemiát és a beteg septicus állapotát tételezik fel, a terápiában döntő jelentőségű volt a veno-venous haemofiltratio beiktatása.

Iványi János dr.

Diabeteses fekete ujj, mint a halálos myocardialis infarctus előhírnöke. Shawis, T. N. és mtsai (Dept. of Med. for Elderly People, Quenn Alexandre Hospital, Cosham, Portsmouth PO6 3LY, United Kingdom): Practical Diabetes Int., 1998, 15, 43.

A szerzőcsoport közleményében arra hívja fel a figyelmet, hogy a diabeteses fekélyek, gangraenák esetében feltétlen gondolni kell az érrendszer egyéb helyeinek károsodására is, elsősorban a koszorúerekére. Saját eseteik bizonyítják is az összefüggéseket. A Blackburn Royal Infirmary diabeteses lábambulájában 6 év alatt 33 izolált diabeteses lábambulájának gangraenát észleltek, ezeknek a betegeknek a sorsát elemzik. 8 nem insulinnal és 25 insulinnal kezelt egyénről van szó, akiknek átlagos életkora 60,5 ± 7,3 év volt, 18 nő és 15 férfi képezte az ujjgangraenás csoportot. 26 betegnek volt perifériás sensoros neuropathiája és mind a 33 betegben kimutatható volt a perifériás érbetegség.

29 beteg történt angiographia és 17-nél történt különböző fokú amputáció. Az észlelési idő alatt 22 beteg halt meg (66,6%), a jelentkezéstől számítva átlagos túlélésük 15,4 ± 10,7 hónap volt. Az élő 11 beteg átlagos nyomomkövetése 44,6 ± 12,6 hónap

volt. A meghalt és élő betegek klinikai jellemzői közül a halottak csoportjában significansan magasabb volt a dohányzók és az amputációra kerültek aránya a már említett észlelési időn kívül.

A halálokok között legnagyobb számú volt a myocardialis infarctus (20 beteg), 1–1 beteg szívélgtelenségben, illetve cerebrovascularis stroke következtében halt meg.

Az infarctusos betegek többsége (22-ből 18) dohányos volt, ennek kockázati szerepe az ischaemiás szívbetegség kialakulásában 3-szoros. Az előzetes végtagamputáció is jelentős előrejelzője a későbbi infarctus mortalitásnak (2–4-szeres).

A szerzőcsoport viszonylag kis számú, de klinikai vizsgálatokkal jól követhető ujjgangraenás betegeik jelentős infarctus előfordulását figyelve meg, a „fekete ujj” prognosztikus jelentőségét erőteljesen hangsúlyozza.

Iványi János dr.

Sebészet

A cytokinek szerepe az akut pancreatitis pathogenezisében. Norman, J. (Dep. of Surgery, Univ. of South Florida, Tampa, Florida, USA) Amer. J. Surg., 1998, 175, 76.

A dolgozat retrospektív áttekintést ad azokról a gyulladásos cytokinekről, melyek az akut pancreatitist (AP) multiszisztémás betegséggé alakítják. A pancreatitis abban tér el a gasztrointesztinális traktus egyéb megbetegedéseitől, hogy egy szisztémás gyulladásos reakció alakul ki, mely a betegek 12%-ban olyan súlyos, hogy légzési elégtelenség, sokk, multiszisztémás szervi elégtelenség (MSOF) alakul ki. Az 1960-as évek előtt az acinus sejtekben zajló intracelluláris enzimaktiváció mechanizmusa állt a kutatások középpontjában, a gyulladásos cytokinek szerepét főleg a 90-es évektől vizsgálják. A gyulladásos cytokinek kis molekulású proteinek, jellemző tulajdonságuk a pleiotropizmus (egyféle cytokin több fajta célsejten képes hatni), nemcsak másféle sejtek, de saját maguk termelését is képesek fokozni, különféle cytokinek ugyanolyan biológiai hatást képesek kialakítani, illetve igen specifikus sejtfelszíni receptorokon keresztül

képesek hatni a célsejtre. Biológiai hatásukért szöveti koncentrációjuk felelős elsősorban, nem pedig szérum-szintjük. A kettő jelentősen eltérhet egymástól, illetve magát a szérum-szintet is sokszor nehéz kimutatni.

Kezdetben a PAF állt az érdeklődés középpontjában, mint a szisztémás gyulladásos válaszreakció (SIRS) okozója, melynek termelését közvetlenül befolyásolja az IL-1 és a TNF. A szisztémás reakciót okozó gyulladásos cascade-ok kialakulásában jelentős központi szerepet tulajdonítanak az IL-1-nek és a TNF-nek, melyek majdnem minden egyéb mediátor termelését szabályozzák.

1991-ben mutatták ki először, hogy szövődmenyes AP-s betegekben az IL-6 és IL-8, illetve gyakran az IL-1 és a TNF szérum-szintje emelkedett. Ez az eltérés specifikusabb prognosztikai jelnek bizonyult, mint a Ranson vagy az APACHE tesztek. Az IL-6 az akut fázis protein válasz elsődleges elindítója mindenféle súlyosabb külső noxa esetén, míg az IL-8 főleg a neutrophil sejtek degranulációjának okozója. Az IL-6 és az IL-8 rutinszerű mérése AP esetén a megfelelő technikai háttér elterjedésével valószínűnek tűnik. Annak ellenére, hogy az IL-1 és a TNF központi szabályozó szerepe sokkal fontosabbnak tűnik, ezek prognosztikai szempontból egyelőre kevésbé jelentősek. In vitro kísérletekből tudjuk, hogy magas pancreas szöveti TNF és IL-1 szint ellenére is (az IL-1, TNF, IL-6 AP esetén a pancreas szövetben megjelenő nagyszámú leukocita után kezd el az acinus sejtekben termelődni), gyakran alacsony szérum-szintet lehet mérni, melynek oka a májban történő TNF és IL-1 metabolizmus.

Kimutatták azt is, hogy szövődmenyes AP esetén a keringő monocyták, lymphocyták, polymorphonuclearis sejtek hyperstimuláltak. IL-1 és TNF nemcsak a pancreasban, hanem a progressziótól függően órákkal vagy napokkal később a lépben, májban, tüdőben is termelődni kezd, utóbbit gondolják az ARDS közvetlen okaként. A célsejtek up-regulációja is fontos a SIRS kialakulásában.

Vitatott az a kérdés, hogy a gyulladásos mediátorok milyen mértékben hatnak közvetlenül a pancreas sejtekre. Egyesek bizonyos génregulációs szerepet feltételeznek (CCK receptor termeléséért felelős génre

hatnak egyes cytokinek), és így kívánják azt a tézist magyarázni, mely szerint a cytokin blokádk csökkenti az AP súlyosságát, ugyanakkor a cytokinek nem képesek önmagukban AP-t okozni. Mások szerint apoptózis alakul ki (a sejtek önmagukat ölik meg, a folyamat alapvetően különbözik a nekrozistól), melyet elsősorban a TNF okoz. Könnyen lehet, hogy a korábban oly sokat emlegetett autodigestív mechanizmus helyett apoptózis játszódik le AP esetén. Ennek klinikai jelentősége az, hogy a TNF antagonizmusával nemcsak a szisztémás hatást tudnánk csökkenteni, hanem a pancreas parenchymáját is jobban tudnánk védeni.

In vitro körülmények között kiváltott AP eseteiben TNF antagonista kezelés csökkentette a pancreas ödémáját, nekrozisát és kevesebb, mint felére csökkentette a mortalitást. Kimutatták azt is, hogy a terápiás TNF antagonizmus hatékonyabb, mint a profilaktív antagonizmus, melynek oka a TNF immunrendszerben betöltött fiziológiai szabályozó szerepe lehet. Hasonló hatásról számoltak be IL-1 blokádkja után is. 1995-től egyre inkább előtérbe került a TNF és az IL-1 termelés megelőzése, mint a keringő mediátorok blokádkja vagy antagonizmus. Ezt a hatást idézi elő pro-IL-1 poszttranszkripció módosításának gátlása, illetve egyre nagyobb szerepet kap az IL-10. Klinikai gyakorlat szempontjából fontos, hogy a cytokin termelés röviddel a fájdalom kezdete után kezdődik, és 36–48 órán belül éri el a csúcst. Eszerint a cytokin antagonista kezelést majdan a felvételtől 2–3 napig kell folytatni.

iff. Romics László dr.

Súlyos akut pancreatitisben a gyomor intramucosalis pH előre megjósolja a halálos kimenetelt. Bonham, M. J. D., Abu-Zidan, F. M., Simovic, M. O. és mtsai (Dep. of Surg., Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Auckland, New Zealand) Br. J. Surg., 1997, 84, 1670.

In vitro és in vivo végzett tanulmányok szerint a pancreas szövet igen érzékeny isémiára. Az isémiás – reperfüziós sérülés és a hozzá tartozó oxidatív stressz jelentős szerepet játszik az akut pancreatitis (AP) patho-

genezisében. AP-ben szenvedő betegekben a harmadik folyadéktérbe történő jelentős mennyiségű folyadékvesztés hypovolémiát alakíthat ki, mely miatt a splanchnikus erekben jelentős vazokonstrikció alakul ki. Megfelelő reszusztitációs kezelés ellenére is fennmaradhat a vazokonstrikció, ami további isémiát okoz a pancreas szövetben. A splanchnikus terület isémiája indirekt módon tonometriával határozható meg, a gyomornyalkahártya anaerob metabolizmusa az intramukozális pH (pHi) mérésével detektálható.

A szerzők 17 AP-s betegben mérték a pHi-t az első 48 órában 12 óránként, később naponta egyszer. Az AP diagnózist klinikai tünetek, radiológiai jelek, szérum amilázszint alapján állították fel, súlyosságukat a módosított Glasgow-teszt, APACHE II. teszt és az Atlanta klasszifikáció szerint állapították meg. A 17 betegből 10 férfi, 7 nő volt. A 17 esetből 4 halálos volt, ebből a négyből hármat kezeltek intenzív osztályon. A 13 nem halálos esetben a beteget részesült intenzív osztályos ellátásban. A betegeket két csoportra osztották: túlélők és fatális kimenetelű esetek. A két csoport között jelentős különbség nem volt sem a betegség etiológiájában, sem a panaszok megjelenése és a felvétel között eltelt időszakban, illetve a felvételi és a 48 órási APACHE II. teszt szerinti súlyosságban. A módosított Glasgow-teszt pontértéke viszont jelentősen alacsonyabb volt a túlélők csoportjában.

Jelentős különbség mutatkozott viszont a pHi értékek között. Az intenzív osztályon kezelt betegek pHi eredménye az első 48 órában jóval alacsonyabb volt (átlag 7,24), mint a sebészeti osztályon kezelt betegeké (7,37). Hasonlóképpen sokkal alacsonyabb pHi értékek voltak a halállal végződött esetekben, mint a túlélőkben. Érdekes viszont, hogy a pHi értékek nem korreláltak a szisztémás (artériás) acidózis mértékével és a bázis hiánnyal. A 13 életben maradt beteg esetében az első 48 órában mért legalacsonyabb pHi értékek szignifikánsan negatív korrelációban voltak a kórházi kezelés időtartamával.

A szerzők az általuk detektált mérési adatok alapján 7,25 pHi értéknél találtak 100%-os szenzitivitást és 77%-os specificitást. Ennél az értéknél 82%-os gyakorisággal következett be halál. 7,25 pHi alatt intenzív osztá-

lyos kezelés szempontjából 60%-os a szenzitivitás, a specificitás 86%, a betegek 71%-ának volt szüksége intenzív osztályos ellátásra.

AP esetén kialakuló splanchnikus vazokonstrikció egyrészt közvetlenül károsítja a pancreaszövetet a kialakuló isémiás – reperfüziós szindrómán keresztül, másrészt a vékonybél barrier funkciójának károsítása révén szerepet játszik a betegség szisztémás progressziójában. A szerzők megállapították, hogy akut pancreatitisben a halálozást és a multisztémás szervi elégtelenség kialakulását pontosabban prognosztizálja az egyszerű módszerrel mérhető pHi, mint az APACHE II teszt, az artériás pH, a kevert vénás pH, a tejsavszint, a vér oxigén szaturációja vagy a bázis felesleg. A jövő feladata még az egységes prediktív pHi érték megállapítása, mert a különböző közlemények 7,1-től 7,3-ig eltérő értékeket tartanak helyesnek.

iff. Romics László dr.

Milyen arányban eradikálják a *Helicobacter pylori*-t a peptikus fekély miatt végzett műtétek? 36 tanulmány eredményeinek összefoglalása. Damesh, J., Appleby, P., Peto, R. (Dep. of Clinical Medicine, Univ. of Oxford, Oxford, UK) BMJ., 1998, 316, 746.

A szerzők 28 publikáció, összesen 36 tanulmány adatai alapján elemzik, hogy a peptikus fekély miatt végzett különböző műtétek után milyen arányban volt kimutatható a *Helicobacter* (*H.*) *pylori* infekció.

Csoportosították a műtéteket típusa műtéti beavatkozás és a fertőzés kimutatása között eltelt átlagos idő az infekciót kimutató módszer (elsősorban hisztológia), a gyomorbiopsziák helye és száma szerint.

Azt találták, hogy vagotomia után a *H. pylori* infekció prevalenciája 83% körül volt, míg parciális gastrectomia után csak kb. 50%. Sajnos, nem áll rendelkezésre elegendő adat annak felmérésére, hogy a parciális gastrectomiák egyes típusai (Billroth vagy Roux-Y), illetve a vagotomiák különböző fajtái között (PSV vagy truncalis vagotomia) hogyan befolyásolták a *H. pylori* infekció prevalenciáját. Parciális gastrectomia utáni *H. pylori* remisszió egyrészt a gyomor disztális részének eltávolításával magyarázha-

tó, ami a bakteriális infekció gyakori helye, másrészt a prolongált epesavas reflux baktericid hatásának tulajdonítható.

A klinikai gyakorlatban tehát gastrectomián vagy vagotomián átesett betegek esetében is számolnunk kell a krónikus *H. pylori* fertőzés perzisztálásával, esetleg antibiotikumokkal történő eradikálással.

iff. Romics László dr.

A kettő, illetve háromdimenziós megjelenítés hatásának randomizált vizsgálata a laparoscópos cholecystectomy végzése során. Hanna, G. B., Shimi, M., Cushieri, A. (Department of Surgery University of Dundee, UK): Lancet, 1998, 351, 248.

A kontrollált endoscópos manipulációhoz a sebésznek egy háromdimenziós képet kell létrehoznia egy kétdimenziós megjelenítésből és ehhez kell igazítani a műszerek mozgásának sebességét, a nagyítás fokát is figyelembe véve. Ez az állandó hozzáállás intenzív érzékelési és mentális folyamatokat követel a műtét egész ideje alatt.

Az elmúlt 5 év során bevezették a háromdimenziós megjelenítő rendszert azzal a céllal, hogy növeljék a mélységészlelést a minimálisan invazív sebészet során. Mindegyik gyors egymás utáni képmegjelenítésen alapszik, amelyek egy optikai zár segítségével váltakoznak a két szem között, így néhány milisecundum különbséggel két, kissé különböző kép jelenik meg a szemek előtt váltakozó sorrendben.

Néhány tanulmány azt találta, hogy a háromdimenziós rendszer növeli az endoscópos manipulációk hatékonyságát, míg mások nem találtak különbséget a kettő és háromdimenziós szisztéma között. A közölt előnyök inkább szubjektív benyomásokon alapultak és nem objektív adatokon.

A szerzők azért határozták el, hogy prospectív randomizált tanulmányban hasonlítták össze a két rendszert az electív laparoscópos cholecystectomy végzése során. Az akut cholecystitises és korábbi felhási műtéten átesett betegeket kizárták. Négy sebészgyakornok végezte a műtéteket, akik korábban már legalább 20 LC-t végeztek. Mindegyik sebész szemé-

gálták a látóképességet, színlátást, tér-
látást és alkalmazkodóképességet.
30–30 műtétet végeztek mindkét
rendszerrel.

A műtéteket 4 részfeladatra bon-
tották fel. Az első a ductus cysticus és
artéria cystica kipreparálása a máj-
ágyból. Az LC nehézségi fokára pedig
egy előre felállított grading rendszert
használtak.

A tanulmány elsődleges végpontjai
az egyes részfeladatok végrehajtási
ideje és az egyes részfeladatok végzése
során ejtett hibák voltak. A másodikla-
gos végpontok pedig a végző sebészek
által a műtét után 10 perccel adott
szubjektív pontok voltak a megjeleníté-
s minőségéről, a mélységélességről,
a kép élességéről, a kontrasztról, az
árnyékképekről és a mellékhatások-
ról. A mellékhatásokat 1 és 10 között
pontosították a vizuális terhelésről, a fej-
fájásról, a facialis diszkomfortról, a
fül diszkomfortjáról és a fizikai disz-
komfortról. A két csoport hasonló
volt a kor és nem tekintetében. A
részfeladatok és az egész műtét végre-
hajtási idejében nem volt szignifikáns
különbség a két csoport között. Kon-
verzió nem volt, 12 hiba történt
összesen, 6–6 mindkét csoportban, az
elektromos kacs okozta sérülések az
epehólyagon, májon és rekeszen. Mű-
tét után szövődmény nem volt.

A sebészek jobb mélységélességet
észleltek a háromdimenziós rend-
szerrel, de a kétdimenziós rendszer
jobb volt a képesség, a kontraszt és
árnyékképek tekintetében. Vizuális
terhelést és fejfájást mindkét sziszté-
ma esetén észleltek, de a pontok
mindegyik mellékhatást tekintve ma-
gasabbak voltak a háromdimenziós
rendszer esetén. A szerzők azt talál-
ták, hogy a háromdimenziós rendszer
nincs nagyobb hatással az LC végzé-
sére, mint a konvencionális kétdimen-
ziós rendszer.

Vajda Kornél dr.

Onkológia

**Egyidejű, vagy halasztott regionális
nyirokcsomó dissectio törzsmelano-
mában szenvedő betegeknek: rando-
mizált vizsgálat.** Cascinelli, N. és mt-
sai (National Cancer Institute, Via G.
Venezian, 1, 20133 Milánó, Olasz-
ország): Lancet, 1998, 351, 793.

Az irodalomban kiterjedten vitatott
az a kérdés, van-e terápiás effectusa
a betegek túlélésében a prophylacti-
cus nyirokcsomó blockdissectionnak.
A WHO Melanoma Program
1982–1998 közötti randomizált viz-
sgálatáról számol be a munkacsoport,
amelyet törzsen lokalizált malignus
melanomák egyidejű vagy halasztott
nyirokcsomó blockdissectionjával
kapcsolatban végeztek. Vizsgálataik-
ban szereplő betegek törzs melano-
mája 1,5 mm-nél vastagabb terjedel-
mű volt.

A daganat széles kimetszése után
252 betegüket két csoportra osztva
vizsgálták, vajon az ún. prophylacti-
cus blockdissectionnak (tehát amikor
klinikailag még nem észlelték a regio-
nális nyirokcsomókban a daganatát-
tétet) van-e szerepe a betegek túlélé-
sében vagy sem. Azt találták, hogy a
nem metastaticus nyirokcsomók pro-
phylacticus eltávolítása ezen betegek-
nél nem eredményezett hosszabb túl-
élést. A sentinel nyirokcsomó biopsziát
javasolják az occult nyirokcsomó át-
tétek detektálására, s ennek birtok-
ában javasolják az addig occultnak
vélt esetekben a regionális nyirokcsomó
blockdissectiont.

Besznyák István dr.

**Melanomaellenes „vakcina”? Schat-
tenfroh, S. (Berlin, Németország):**
Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, No. 17,
A7.

A folyóirat időszerű rövid tájéko-
zatójában a szerző a melanoma ma-
lignum legújabb terápiáját foglalja
össze, aminek az a régebbi felismerés
az alapja, hogy a szervezet immun-
rendszere nemcsak felismeri, hanem
el is tudja pusztítani a malignus sej-
teket. Egyes daganatokban, mint pl.
prostata- és ovarium-carcinomában,
de melanomában is a sejtek felszínén
tumorspecifikus peptidek találhatók,
melyekhez cytotoxikus T-sejtek kö-
tődnek, hogy elpusztítsák. Melano-
mában több ilyen peptidet ismernek,
melyekből amerikai és európai ku-
tatók „vakcinákat” állítottak elő, ab-
ból a célból, hogy ezt a T-sejt reakciót
annyira erősítsék fel, hogy az áttétek
megkisebbedjenek, ill. teljesen eltűn-
jenek.

A hosszú kutatások két különböző
módszert eredményeztek. A betegek

véréből izolált dendritikus fehérvér-
sejtek az immunrendszer legerősebb
antigénreprezentáló sejtjeihez tartoz-
nak, ezért aztán sejtenyészeten me-
lanoma kivonattal együtt v. ismert
melanoma felszíni antigénnel te-
nyésztették és adjuváns hozzáadása
után UH kontrollal közvetlenül a tu-
mormentes nyirokcsomókba fecsken-
dezték azzal a reménnyel, hogy ott cy-
totoxikus T-sejteket aktiválnak. Való-
jában 16 beteg közül 5-ben nemcsak a
bőráttek, hanem a távoli metas-
tasisok – tüdő és pancreas – is ki-
sebbek lettek, sőt az 5 közül két res-
ponderben teljesen el is tűntek. Az
ambuláns kezelést a betegek jól tole-
rálták, éppen ezért elképzelhető, hogy
hasonló vakcina-terápia, egyéb daga-
natokban is hatásos lesz. Az amerikai
génkutató Rosenberg, másfajta mód-
szert alkalmazott. Géntechnikai mód-
szerrel a melanomás sejt felszínén
egyetlen peptidet olyképpen változta-
tott meg, hogy erős immunogén tulaj-
donsággal rendelkezzen. Freund adju-
váns segítségével a T-sejteket jobban
akarta „odacsalogatni”. Ezt a vakcinát
metastaticus melanomában megbete-
gedett 19 személynek a bőre alá adta,
de a kifejezett T-sejt reakció ellenére a
daganat nagysága nem változott és
csak akkor volt eredményes, ha IL-2-
vel kombinálta. A 31 beteg közel felé-
ben a bőrmestasisok megkisebbed-
tek, a tüdő, a máj, az agy és a nyirok-
csomók áttéteivel együtt.

Mindkét előzetes vizsgálat azt iga-
zolta, hogy az immunogén tumor-
antigének képesek az antigénprezen-
táció növelésére, ami melanoma me-
tastasisok regressziójában, sőt teljes
eltűnésében nyilvánul meg.

Bán András dr.

A gyomorrák prognosztikai faktorai.
Allgayer, H., Heiss, M. M., Schildberg,
F. W. (Dep. of Surgery, Ludwig Maxi-
milian Univ. of Munich, Munich,
Germany): Br. Surg. J., 1997, 84, 1651.

A részletes tanulmány a gyomorrák
prognosztikai faktoraival foglalkozó
kutatások jelenlegi állását foglalja
össze.

Konvencionális prognosztikai té-
nyezők a kor, a nem, a sebészi rezekció
minősége (jelenlegi legfontosabb té-
nyező), a kiterjesztett lymphadenec-
tómia javítja a prognózist, a periope-

ratív vértranszfúzió ugyanezt rontja. Kuratív rezekció esetén az adjuváns kemoterápia, irradiáció nem befolyásolja a kórlefolyást, a neoadjuváns kemoterápia viszont növeli a kuratív rezekció valószínűségét. Palliatív rezekció esetén 40–50%-ban remisszió remélhető a posztoperatív kemoterápiától. Proximális lokalizációjú tumorok, nyirokcsomó áttétek rosszabb prognózist jelentenek. A jelenlegi hisztológiai klasszifikáció nem befolyásolja a kórjóslatot, a lymphangiosis carcinomatosa, illetve a tumor betörése a véráramba rontja a prognózist. Jelenleg a posztoperatív relapszus megítélésére a CEA, CA 19–9, CA 72–4 tumor markerek használatosak, illetve a perioperatív mért CA 125, Sialyl Tn antigén, ST-439 és az $\alpha 1$ -fötoprotein szintek befolyásolhatják a betegség kimenetelét.

Újabb biológiai markerek a tumor asszociált proteázok és proteáz inhibitorok, az adhéziós molekulák, különböző genetikai eltérések és a minimális reziduális tumor betegség.

A tumorsejtek az általuk termelt proteolitikus enzimek segítségével emésztik meg a környezetükben levő erek bazálmembránját, kialakítva így az invazív és metasztatikus tulajdonságukat. Szintén a tumorsejtek termelik a proteolitikus enzim inhibitorokat. A magas proteolitikus aktivitás a rossz prognózis mellett szól. Több proteolitikus enzimrendszer ismert. A legfontosabb az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) rendszer, amely egy szerin proteáz és egy specifikus sejtmembránhoz kötődő receptoron keresztül (uPA-R) a plazminogént aktív plazminná alakítja, illetve közvetlenül aktiválja a kollagenáz IV-et (MMP2 és 9-et). A plazminogén aktivátor inhibitor (PAI 1 és 2) az uPA-R transzcelluláris recirkulációját irányítja és feltételezhetően ez védi meg a tumor belső részeit az autoproteolízistól. A mátrix metalloproteinek (MMP-k) olyan cinkdependens proteázok, melyek a stroma különböző elemeit (kollagéneket, proteoglikánokat, laminint és fibronectint) képesek bontani. Proteolitikus hatásuk a lysosomákban elhelyezkedő cathepsinek is, gasztrointesztinális daganatok szempontjából elsősorban a cathepsin D és B bírhat jelentőséggel. Az uPA rendszert valószínűleg aktiválják a cathepsinek. Aktív plazmin inhibitorai az $\alpha 2$ -makro-

globulin, ez utóbbi serkenti az uPA-R intracelluláris cirkulációját. Az uPA rendszer aktivátoraként viselkedik még a tripszin, a szöveti aktivátor (tPA), a $\alpha 1$ -antikimotripszin, gátlója a kimotripszin és a trombin.

Különböző onkogénekről bizonyították, hogy szerepük van a gyomorrák kialakulásában: a tirozin-kináz receptort kódoló c-met és c-erb B2 gén aberráns változatai, a növekedési faktort és a növekedési faktor receptort kódoló gének (cripto gének), az intracelluláris jel átvitelben szerepet játszó mutáns ras gének, a sejtciklus szabályozásában fontos p16 gének, illetve a tumor szupresszor p53 gén állnak a kutatások középpontjában.

A minimális reziduális tumor betegség elve azon a megfigyelésen alapul, hogy különböző típusú, korai stádiumú tumorok esetében, kuratív rezekció mellett immunhisztokémiai módszerrel és csontvelő aspirációval ki lehetett mutatni a csontvelőbe metastatizált tumorsejteket, melyek a későbbi recidíva forrásai lehettek. Immunhisztokémiai módszerrel vizsgálták a szóródott sejtek uPA-R aktivitását is.

Végezetül a szerzők megállapították, hogy tumor klasszifikáció szempontjából a jövőben a PAI-1, terápiás vonatkozásban az egész uPA rendszer, prognosztikai szempontból az uPA rendszer, c-erb B2, cripto, p53 onkogének, az adhéziós molekulák közül az E-cathepsin és a CD 44 különböző változatai lesznek középpontban.

iff. Romics László dr.

A BRCA 1 gén eltérés miatt kifejlődött emlőrák gyakorisága amerikai nőkben. Newmann, B., Hua Mu, Lesley, M. B. és mtsai (Észak-Karolinai Epidemiológiai és Onkológiai Központ): JAMA, 1998, 279, 915.

A legtöbb információt az emlő daganatos betegségére vonatkozó öröklődő genetikai fogékonyságról eddig a magas rizikójú családok vizsgálatából szereztük, beleértve a BRCA1 mutáció előfordulásának vizsgálatát is. Jelen tanulmány során a BRCA1 génnel a betegséggel kapcsolatos mutációk prevalenciáját kívánják meghatározni, illetve azt, hogy hogyan különbözik ez eltérő populációkban és a betegség családi előfordulása szerinti

nem szelektált újonnan diagnosztizált emlődaganatos fehér és fekete nőkben. Mindez fontos annak eldöntésében, vajon szükséges-e a széles körű BRCA1 gén szűrése a lakosság teljes körében vagy sem.

A fentieket eset-kontroll tanulmányban vizsgálták Észak-Karolina közép- és keleti részén. A vizsgálatba bevont nők kora 20–40 év között volt. A betegekben 1993. májusa és 1996. júniusa között diagnosztizálták az invazív emlődaganatot. A kontrollok 5 éves kor megoszlásban és faji hovatartozásban illeszkedtek a vizsgált személyekhez. Az első 211 eset és 188 kontroll személy esetén a faji hovatartozást figyelmen kívül hagyták, de a következő 99 eset és 108 kontroll esetén már nem.

A genetikai vizsgálat során a germinális sejtvonal variánsokat vizsgálták, a BRCA1 gén sequentiáit, az összekötő junctiókat, az 5' és 3' régiókat. A kontrollok esetén csak válogatott eseteket analizáltak. A vizsgálatot egy szál DNS analysissal végezték.

A 211 esetből 3-ban találtak a betegséggel összefüggő genetikai variánsot, (mely mindegyikében fehérje-roncsoló mutáció volt). Emlődaganattal rendelkező betegek betegséggel összefüggő genetikai variánsa 3,3% (Conf. interval 95%) és 0% volt.

A fiatal kor a diagnosis idején nem vetíti előre a BRCA1 hordozó statust ebben a populációban. Fehér nőkben az öröklött mutáció 23%-ban fordult elő, ha ovarium daganat is szerepelt a családi anamnesisben, 13% azoknál, ahol a családban legalább 4 emlődaganat fordult elő ovarium tumorrall együtt, vagy anélkül és 33% azoknál, akiknél a családban mind emlődaganat, mind ovarium tumor fordult elő legalább 4 érintett családtaggal. A fekete bőrű nők esetén a 3' régióban lévő variáció statisztikailag szignifikánsan gyakrabban fordult elő, mint a kontroll nők esetén.

Az adatok alapján feltételezhető, hogy az USA általános népességében a BRCA1 mutációk elég gyakoriak, mind az ovarium, mind az emlő daganattal rendelkezők családjában. A BRCA1 genetikai vizsgálat magába foglalja a családi anamnesist, a kort, a genetikai származást, illetve mindezek kölcsönhatásait, így együtt kell őket figyelembe venni a tesztelés vagy az eredmények értékelése esetén.

Farczádi Enikő dr.

Sensomotoros polyneuropathia és szisztémás amyloidosis – az emlődaganat carcinoidszerűen differenciált daganatának paraneoplasztikus tünete. Krüger, S. és mtsai (Inst. Pathol., Univ. Lübeck): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 179.

A paraneoplasztikus syndroma (PS) a jól ismert endokrin, neurológiai és haematológiai tüneteken kívül okozhat szervi, pl. vese, gastrointestinalis, ízületi vagy szisztémás elváltozást, pl. lactatacidosist, hyperlipidaemiát, hypercalcaemiát, amyloidosist. Az ismertetett esetben a PS hosszú ideig tartott, az alapbetegséget csak post mortem ismerték fel.

A 75 éves, II. típusú diabeteses betegnél 15 évvel korábban több, alig progrediáló pulmonalis kerek árnyéket észleltek. Primer tumort nem találtak. 74 éves korában kétoldali alsó végtag paraesthesia jelentkezett, melyet diabeteses magyaráztak. Miután ágyhoz kötött lett, került kórházba.

A kézizmain enyhe, a láb- és láb-szár izomzatban kifejezett atrophíát észleltek, a felső végtagokon enyhe, az alsókon közepes súlyosságú, distalisan fokozódó paraparesist találtak. A felső végtag inreflexek csökkentek, az alsó végtagokon hiányoztak. Valamennyi végtagon és a törzsön ventralisan hypaesthesiát, hypalgesiát figyeltek meg. Az alsó végtagokon a vibrációs érzés is zavart volt. Az állás bizonytalan, a járás széles alapú, csak segítség-kel kivitelezhető. Autonom dysfunkciót nem találtak.

A laboratóriumi vizsgálatok enyhe anaemiát igazoltak, a Ca-125 emelkedett volt. Az EMG súlyos, axonális neuropathiára utalt. Az idegvezetés sebessége csökkent.

A vizsgálatok diabeteses polyneuropathia ellen szóltak. Az enyhe tumormarker pozitivitás alapján a polyneuropathia paraneoplasziás eredetére gondoltak, de primer tumort ezúttal sem találtak.

A következő 6 hónapban a beteg fogyott. Újabb klinikai vizsgálata során változást csak a leukocyturia és makroproteinuria jelentett. A has UH vizsgálata máj metastasiszt, a vesék megnagyobbodását bizonyította. A tüdő kerek árnyékai számban szaporodtak, kissé nagyobbak lettek. A Quick érték csökkent. A megfigyelés alatt láz kíséretében Klebsiella pneumonia lépett föl. Antibiotikus kezelés

ellenére a beteg irreverzibilis shock tünetei között meghalt.

A boncolás alkalmával a bal emlőben 2 cm átmérőjű sárgás-fehér csomót, a májban és tüdőben számos 0,8–1,2 cm átmérőjű metastasist, valamint kétoldali, gennyes pyelonephritist találtak. Mikroszkóposan az emlő daganata carcinoidszerű, magasan differenciált carcinoma volt. Immunhisztokémiával a daganatban oestrogen- és progesteron receptorkat, neuronspecifikus enolaset és synaptophysint mutattak ki. A metastasisok képe a primer daganattal megegyezett. Valamennyi parenchymás szervben kongó-vörössel festődő, polarizációs mikroszkóppal ketősen fénytörő amyloidot mutattak ki. A perifériás idegekben nem rakódott le amyloid.

A PS 7%-ban plyneuropathia tüneteivel jelentkezik, s lehet sensoros vagy sensomotoros. Lefolyása akut, vagy szubakut. Főként az utóbbi veti föl a malignus tumor gyanúját. A liquorban fehérje szaporulat észlelhető, de az negatív is lehet.

A szerzők betegénél a neuropathia 18 hónapig tartott. Keletkezésében a primer amyloidosis is szerepet játszhatott. Az amyloidosis kiváltó oka a carcinoma is lehetett. Különlegességet jelentett az emlőrák carcinoidszerű differenciálódása, mely szigetszerűen az emlőrákok 5%-ában mutatható ki. Az emlő carcinoidja csak szövettanilag és immunhisztokémiailag azonos az egyéb lokalizációjú carcinoidokkal, serotoninint nem termel. Az emlő carcinoid prognosisa relative jó, kezelése műtéti.

Holländer Erzsébet dr.

Endoscopy

Nagy colon polypok endoscopos resectiója. Prospektív tanulmány. Bardan, E. és mtsai (Dept. Gastroenterol. Chaim Sheba Med. Ctr. Tel Hashomer, Israel): Israel Med. Sci., 1997, 33, 777.

A nagy colon polypok endoscopos eltávolítása gyakran okoz technikai nehézséget, s az átlagosan 0,3–1%-ban előforduló vérzés és perforatio is gyakoribb a nagy polypusok esetén. Invaszív carcinoma a nagy polypusokban észlelhető többször. Mindezek ellenére a 2–3% mortalitású sebészi be-

avatkozás alternatíváját képezi az endoscopos polyp-eltávolítás.

A szerzők 43 beteg 3–6 cm átmérőjű colon polypusával szerzett tapasztalataikról számolnak be. Valamennyi esetben az első endoscopy során biopszia történt. Tizennyolc beteg, annak ellenére, hogy a polypban nem találtak carcinomát, az ismételt beavatkozástól elzárkózott. Polyp eltávolítást 25 esetben (átlag életkor 69 év) végeztek. A colonoscopy és diathermiás polyp eltávolítás a vérárvadás, elektrolitek és EKG vizsgálat után, diazepam hatás alatt történt. A polypusok többsége a flexura lienalistól distalisan helyezkedett el. A polypok közül 21 nyeles, a többi sessilis volt. Utóbbiakat „piece meal” technikával távolították el, 3 esetben inkomplett módon. A szövettani vizsgálat 3 esetben nem invazív carcinomát derített ki. Konzervatív kezeléssel uralható vérzést ugyancsak 3 betegnek észlelték. Egy esetben a beavatkozást követően hasmenés és láz lépett föl.

A 3 malignus polyppal együtt 11 esetben észleltek súlyos dysplasiát, 14 betegen a szövettani vizsgálat tubularis-, tubulo-villosus adenomát, gyulladásos, hyperplastikus polypot, ill. hamartomát igazolt. Két beteg került műtetre, egyikük polypusának bázisán észleltek carcinomát, a másiknak benignus polypja mellett malignus polypja is volt. 48 hónapos átlagos követési idő alatt 8 betegen ugyancsak endoscopos úton metachron polypust távolítottak el, melyek közül 1 carcinomának bizonyult.

A szerzők a nagy átmérőjű polypoknál is biztonságosnak tartják az endoscopos resectiót, melyet a sebészi beavatkozás előtt érdemes megkísérlni. Fontosnak tartják a betegek rendszeres ellenőrzését.

Holländer Erzsébet dr.

Dermatológia-venerológia

Toxikus epidermális nekrolízis.
Becker, D. S. (Department of Dermatology, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York): *Lancet*, 1998, 351, 1417.

A toxikus epidermális nekrolízis (TEN) Lyell írta le 1956-ban. A definíciója, kiváltó oka, osztályozása és ke-

zelése körül még sok a bizonytalanság és ellentmondás.

Rövid lázas reakció után 2–3 nap felsőlégtüti hurutra emlékeztető nyálkahártya tünetekkel kezdődik, majd az arcon, a törzs felső részén égő, fájdalmas foltok, céltáblához hasonló hólyagok lépnek fel, amelyek nagy lemezekben leválnak. Alattuk a csupasz bőr mintha forrázott lenne. A Nikolsky-jel pozitív. A folyamat a száj, a szemek, a genitáliák és az anus nyálkahártyáira is ráterjed. Az ajkak pörkösek, fájdalmasan duzzadtak. A bőrelváltozások néhány órától több hétig is eltarthatnak.

Ámbár a TEN legfontosabb jelei a mucocutan eróziók, multiszisztémás kórfolyamatot is okozhat. A bőrhám-lás áthúzódhat a gastrointestinalis mucosára, a nyelőcsőben dysphagiát válthat ki. Bronchuseróziók, glomerulonephritis és tubuláris nekrosis is előfordulhat.

Még tisztázatlan a TEN-nek az erythema multiforme-hoz (EM) való viszonya. Az utóbbi jellegzetes hypersensitiv bőrreakció. Leggyakoribb alakja az EM minor: A végtagok feszítő oldalán, a tenyereken és talpakon céltáblához hasonló erythémák, irislaesiók bullákkal. Az EM major az ak-rákon és a mucosákon okoz erupciókat. Mindkettő Herpes simplex vagy Mycoplasma pneumoniae infekciókkal társul. Egyesek a cutan kiütésekkel, a mucosa- és szemeróziókkal járó Stevens–Johnson-szindrómát az EM major egyik alakjának, a TEN-t pedig az EM legsúlyosabb megnyilvánulásának vélik.

A TEN mortalitását 25%-ra becsülik. A legfőbb halálok a lecsupaszított bőr okozta folyadékvesztés és szepszis. Idős korban, HIV-infekcióban, SLE-ben és csontvelő-átültetés után gyakoribb.

Differenciáldiagnosztika: Staphylococcus-forrázott-bőr-szindrómában nem látunk céltábla-elváltozásokat. Az autoimmun hólyagos kórképek pemphigus-hoz és pemphigoid-hoz hasonlítanak. A kezdetük lassúbb, nincs forrázatküllemük. A skarlát nem bullákkal, hanem hámlással jár. A bórsav-intoxikáció gyermekekben forrázott bőrt utánozhat. Toxikus shock szindrómában ritkák a hólyagok.

A TEN pathogenezisében sok tényezőt hoznak fel: drogra, infekcióra, malignus betegségre adott reakció, de

az oki összefüggést csak ritkán lehet igazolni. Igen gyakori szulfonamid után, de már kortikoszteroid után is észlelték.

A kialakult TEN szövettani képe összefolyt epidermális nekrozisokat mutat, néha szubepidermális bullákkal. A dermisben feltűnően kevés a gyulladásos sejt. Az irhában ritkán T-helper lymphocyták, az epidermisben CD8 T-sejtek láthatók, amelyek a keratinocyták elleni cytotoxikus reakcióra utalhatnak.

A TEN betegeket úgy kell kezelni, mint az égetteket. Plasmapheresis, cyclophosphamidot és cyclosporint is alkalmaznak. A corticosteroidokkal ellentmondók a tapasztalatok.

[Ref.: A közlemény szövettani képe nem nekrosisra, hanem apoptózisra vezethető vissza, amelyet a szerző meg sem említ. A nekrosis különböző sejtkárosítás következménye, passzív sejthalál. A sejt megduzzad, a sejtmembrán megreped.

Az apoptózis a szövetek differenciálódását, az egyed megújulását, fejlődését, karbantartását és genetikai integritását szolgáló élettani önkirekesztő genetikai program.

Apoptózis során a sejt percek alatt zsugorodik és a fagociták nyomtalanul bekebelezik. A sejtmembrán ép marad, a sejttartalom nem ürül ki, ezért nem kíséri gyulladás.

Az apoptózis az immunreakcióval analóg folyamat. A TEN a keratinocyták hyperakut „allergiás” apoptózisa. A TEN hólyagjait, majd az epidermis szekunder nekrozisát az akut, primer apoptózis során a sejtszugorodással ki-préselődött folyadék-gyülem nem gyulladás okozta exsudatio hozza létre.

Irodalom: Paul, C. és mtsai: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. B. J. of Dermatology, 1996, 134, 710.]

Kollár Lajos dr.

A botulinum-toxin-A a dermatológiában. Heckmann, M. és mtsai (Dermatologische Klinik und Poliklinik, Ludwig-Maximilians-Universität, München. Neurologische Klinik, Technische Universität München): Hautarzt, 1998, 49, 87.

A botulinum toxinok (BT) a gram-pozitív, anerob, spóráképző Clostridium botulinum baktériális exotoxin-

jai, és a vele szennyezett élelmiszerek fogyasztása súlyos ételmérgezést, botulismust okoz. A 7 toxin típus közül klinikailag és farmakológiailag első-sorban az „A” típusnak van jelentősége, amely a neuromuscularis szinapszisokban meggátolja az acetylcholin felszabadulását következményes petyhüdt bénulással.

A 2. Világháború alatt az USA-ban a BT elrettentő biológiai fegyverének a bevetésétől való félelem beható kutatásokat indított el, és a nyert farmakológiai ismeretek birtokában a szemészek a Bt-ban sejtették a strabizmus operatív megoldásának a lehetséges alternatíváját. Az eü. hatóságok 1979-ben járultak hozzá a BT-kísérletekhez a kancsalság kezelésére. 1989-ben már gyógyszerként engedélyezték a strabizmus és a blepharospasmus ellen. Eközben több spasztikus betegség és dystonia esetében is kipróbálták (torticollis, facialis tic). 1993-ban az USA és Anglia után Németországban is jóváhagyták a BT-A használatát szemészeti és neurológiai betegségekben, de a dermatológiában még sehol a világon hivatalosan nem hagyták jóvá az alkalmazását.

Habár a BT-A-t egyenesen mint legveszélyesebb mérget tartjuk nyilván, lokálisan és megfelelő adagban alkalmazva biztos terápiás szélessége is van. A vér-agy gáton nem hatol át, ezért központi idegrendszeri mellékhatásokra nem kell számítani.

A 90-es évek elején az esztetikai-korrektív dermatológiában az arcizmok kifejező játékának a következményei, a harag- és gondredők, a ráncok eltüntetésére a BT-A-val is végeztek kísérleteket. A mimikai izmokba adott BT-A injekciók után főleg a homlok és a szem körüli „szarkalábok” simultak el. A BT-A kikapcsolja a ráncképződés mechanikai komponenseit.

Mellékhatásként kétoldali egyenlőtlen ségek, ptosis fordulhatnak elő. A BT-A okozta bénulás után a szomszéd régiókból rendszerint új idegek sarjadnak be, és 3–9 hónap alatt az izmok visszanyerik a működésüket. Tehát a hatás és a mellékhatás csak átmeneti, és átlagban 17 hét után a redők újra megjelennek, ezért az injekciókat meg kell ismételni.

A BT-A-t kísérletképpen hyperhidrosisban is alkalmazták. A verejtékmirigyek szekrécióját a vegetatív idegrendszer sympathikus cholinerg

ganglionjai szabályozzák, amelyeket a BT-A gátol. Axillaris és palmaris hyperhidrosisban a BT-A csökkentette a kórtüneteket. Végső megoldásként a palmaris BT-A injekció terápiás kísérlete a sympathectomia értékes alternatívája, mert nem kell félni a Horner-syndroma vagy a pneumothorax operatív szövődményeitől.

Kollár Lajos dr.

Allergológia

Analgetika-asthma-syndroma. A cyclooxygenase teoriától az új terápiás elvekig. Randerath, W. és mtsa (Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, Klinik Ambrock, Hagen): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 123.

Az asthma tüneteit nemcsak az antigén-antitest immunológiai reakció folyamán kiszabaduló mediátorok, hanem pl. a sejtmembrán fosfolipidjéből keletkező arachidonsav metabolitok is kiválthatják (pseudoallergiás reakció). A szerzők az utóbbival foglalkoznak.

Az analgetika-asthma-syndroma (AAS) az arachidonsav anyagcsere zavara, amely a cyclooxygenase (COX) és a lipoxigenase (LOX) útvonalon tovább bomlik prostaglandinokká, ill. leukotrienekké. Az előbbieket broncho- és vasodilatátorok, gátolják a leukotrienek szintézisét. Az utóbbiak bronchokonstriktorok, fokozzák az érfal permeabilitását, a nyáktermelést és a neutrophilek, eosinophilek odaáramlását.

Az aspirin (ASS) és a többi NSAR gátolják a COX-t, az anyagcserét a leukotrienek felé terelik és létrehozzák az asthma-syndromát.

Már közel 100 éve ismerjük az ASS bevétele után fellépő anaphylaktoid reakciókat. Az „aspirin-triás”-t – polyposis nasi, intrinsic asthma és NSAR által kiváltott asthma-rohamok – már a 20-as években leírták.

Az allergiák és a pseudoallergiák klinikai tünetekben nem, csak pathomechanizmusban különböznek egymástól.

A felnőttkori asthmások 4–28%-a AAS-ás. Az intrinsic asthmások gyakorisága 15%. Az AAS középpontjában az „aspirin-triás” áll. E betegek súlyos, terapia-refrakter asthmások,

egy részüknél a kórtünetek első megnyilvánulása NSAR bevétele után lép fel. A családi anamnézisük többnyire üres. A tünetek a 3–4. életdekádban jelentkeznek először. A nők 70%-ban szerepelnek. A típusos asthma rohamot a bevétel után egy órán belül rhinorrhoea, konjunktivális izgalom vagy flush kíséri. A roham több órán át tart, az esetek 14%-ában a reakció elhúzódik. Máskor egyetlen adag shockot, tudatzavart és légzésbénulást okoz. Néhány hónap múlva idült nasalis congestio és orrpolyp (70%) fejlődik ki.

Az anamnézisükben régi polyposis nasi, vasomotoros rhinitis, intolerancia-reakciók és ismételt polypektomiák szerepelnek. Az ASS bőrtesztek mindig negatívak. A vérben, a bronchus nyálkahártyában, az orrpolypokban felszaporodtak az eosinophilek. A diagnosztika súlypontja a provokációs teszteken nyugszik, amelyeket gyanú esetén reanimációs készségben el kell végezni. Az in vitro tesztek elégtelenek. Az orális provokáció a legelterjedtebb, de szisztémás reakciót is kiválthat.

Az intrinsic asthma, az AAS általános terápiás irányelvei: A NSAR kiiktatása, a hagyományos asthma- és gyulladásellenes kezelés, amelyek feltétlenül kombinálandók helyi nasalis, inhalatív és szisztémás steroiddal. Idült rhino-sinusitisben sebészi beavatkozás szükséges. Nagy terápiás lehetőség az adaptív dezaktiválás, amely azon a megfigyelésen nyugszik, hogy a NSAR-ra adott intolerancia-reakció után egy 2–7 napos refraktertolerancia fázis következik és ennek folyamán az újabb ingestio már nem vált ki tüneteket. Mellékhatásai lehetnek: flush, urticaria, akut légúti obstrukció, gyomorbélvérzés és a kezelés elhagyása után fellépő újabb anaphylaktoid reakció, ezért csak speciális osztályon hajtható végre. Az esetek többségében az orrtünetek megjavulnak és 50%-ban a légúti panaszok megenyhülnek. A beteg részéről megértés, türelem és együttműködés szükséges.

[Ref.: E közleménnyel kb. egy időben jelent meg Laubenthal, H. és mtsa: Überempfindlichkeitsreaktionen c. tanulmánya (Internist, 1998, 39, 171.), amelyből tanulságos lehet a következők részletesebb ismertetése:

Normálisan az idegennek felismert antigénre adott szervezeti válasz im-

munitáshoz, védetséghez vezet: Az antigén kiiktatása a legközelebbi találkozáskor már észrevétlen. Sok antigén azonban „másképpen” (allós) viselkedik: nem immunitást, hanem allergiás, másféle reakciót vált ki, amelynek szélsőséges változata az anaphylaxiás reakció (ana = tagadó előrag, phylax = védő). Az utóbbi nem védelmet, hanem védtelenséget (aphylaxis) okoz. Ebben a reakcióban nem az antigén, hanem a megváltozott, a „más”, az allergiás reakció ölheti meg a gazdát.

Az anaphylaktoid reakciót egy trigger, pl. antibiotikum, analgetikum idézi elő a mastocytákból és a basophilekből kiszabadult mediátorokkal az immunrendszer és előzetes szenzibilizálás nélkül. „Az aspirin és más nem-steroid-antiphlogistikum kiváltotta anaphylaktoid reakció mechanizmusa még messzemenően ismeretlen”.]

Kollár Lajos dr.

Biogén aminok okozta intolerancia-reakciók. Önálló körkép? Bischoff, S. C. és mtsa (Abteilung Gastroenterologie und Hepatologie der Medizinischen Hochschule, Hannover): Internist, 1998, 39, 317.

Az étel elviselhetetlenségét immunológiai ételallergia és nem immunológiai étel-intolerancia okozhatja. A különböző pathomechanizmusuk ellenére a klinikai tünetek alig térnek el egymástól.

Az ételallergiát rendszerint IgE közvetíti (I. típusú hyperszenzitivitás reakció). Valamely exogén antigén, pl. ételprotein az arra hajlamos egyedben a mastocyták és a basophilek felszínén kötődő IgE molekulák között híd-képződést vált ki, amely triggerként histamint szabadít ki más gyulladásos mediátorok mellett (leukotrienek, prostaglandinok és cytokinek). A vasoaktív anyagok fokozott érfalpermeabilitást, simaizom-kontrakciót és a szövet gyulladásos sejtekkel történő beszűrődését hozzák létre a szervektől függően igen eltérő allergiás tünetek kíséretében: urticaria, rhinitis, asthma bronchiale, fejfájás, hasi panaszok (émelygés, flatulencia, görcsök, hasmenés) stb. A reakció már néhány perc múlva jelentkezik.

E mechanizmus mellett immunkomplexumok és lymphocyták is

válthatnak ki ételallergiát (III., ill. IV. típusú hyperszenzitivitás reakció), de késleltetve, 1–24 óra múlva.

Az étel-intolerancia keletkezésében nem immunológiai mechanizmus, hanem a genetikai adottság mellett különböző tényezők játszanak szerepet: A máj, a bél és a tüdő betegségei, a laktáze, a diaminooxidáze-hiány, toxikus és immunmodulátor anyagok, peszticidek, tartósítószeres és színező anyagok szervezetbe jutása. A lektinek is kiválthatják. (Ref.: A lektinek felismerő képességű növényi „antitestek”, phytohaemagglutininek, antimikrobiális glikoproteinek. A hüvelyesek gyökereiben rögzítik a nitrogént kötő baktériumokat.) Intoleranciát okozhatnak egyes gyógyszerek, alkohol, koffein, tannin.

A histamint és más biogén amin tartalmazó, főleg fermentációval készült ételeknek (savanyú káposzta, sajt, kolbász, füstölt hal, szardínia, bor) nagy jelentősége van az étel-allergia kialakulásában. Pseudoallergiás tüneteket válthatnak ki. Histamint nem tartalmaznak, de a mastocytákból közvetlenül histamint képesek kiszabadítani a hús, az eper, a paradicsom, a csokoládé és az alkohol.

A biogén aminok az anyagcsere folyamán képződő aminosavak bomlástermékei, amelyek kis mennyiségben csaknem minden ételben előfordulnak. Mikrobiális oszlásakor és az élelmiszer enzimesei kezelése közben jelentősen megnő a mennyiségük. Nagy adagban mindenki számára toxikusak, de kis tételekben jelentős az egyedi tolerancia. Az utóbbi lehet genetikailag determinált, amelyet pl. máj- és bélbetegségek vagy gyógyszerek „histamin-túlérzékenységgé” változtatnak.

A histamint a diaminooxidáze a bélben és a tüdőben inaktiválja, amelyhez B6-vitamin is szükséges. A biogén aminok elviselhetetlensége szekunder jelenség. A primer defektest még nem írták le.

A biogén aminok okozta intolerancia-reakciók bizonyítása igen nehéz. A diagnózist kizárási alapon, eliminációval és reexpozícióval állítjuk fel.

Az étel-intolerancia kezelése a kiváltó ok kiiktatásából, ill. gyógyításából és étrendi tanácsokból áll. A beteg étkezés előtt egy órával antihisztamint vegyen be, és hiány esetén pótoljuk a B6-vitamint.

Kollár Lajos dr.

Diagnosztikai kérdések

A kardiális troponin T szerepe a diagnózisban és a betegség lefolyásának követésében myokarditis gyanúja esetén. Lauer, B., Niederau, C., Kühl, U. és mtsai (Herzzentrum Leipzig, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, Universitätsklinikum Benjamin Franklin Berlin, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 409.

Myokarditis gyanújában vagy annak fennállása esetén a myokardium károsodás rutin laboratóriumi kimutása gyakran negatív eredményű. Így a CPK, CK-MB izoenzim, az SGOT és LDH szint gyakran nem mutat emelkedést. A troponin-T (cTnT) 37 000 molekulásúlyú globuláris fehérje, amely kötődik a torpozinhoz és az aktinhoz is. A troponin I-vel helyreállítja a deszenzitizált simaizom aktomiozin Ca^{++} szenzibilitását. A troponin-I és troponin-C komplex hatására a troponin-I ATP-áz-aktivitást gátló hatása megszűnik. A jelen tanulmány célja annak bizonyítása volt, hogy a troponin-T meghatározása vajon a myokardiális sejt halálát szenzitív módon jelezni tudja-e, és milyen korrelációt mutat az endomyokardiális biopszia eredményeivel, és a cTnT szint időnkénti meghatározása mennyire megbízható a betegek követésében és sorsuk alakulásának előrejelzésében.

A vizsgálat során 80 beteget követtek (52 férfi és 28 nőbeteg), akiknél myokarditis gyanúja merült fel. A fő klinikai tünetek a szívelégtelenség ($n = 45$), angina pectoris ($n = 259$) és ritmuszavar ($n = 10$) voltak. Legtöbb betegen a tünetek kifejlődése vírusinfekciót követően történt. Koszorúér-betegség minden esetben koronarográfiás vizsgálattal kizárható volt. Interventrikuláris septum endomyokardiális biopsziái során nyert minták hisztológiai és immunhisztológiai vizsgálatát is elvégezték, és a diagnózist a Dallas-kritériumok alapján állították fel. A hisztológiai diagnózis a sejtnekrózis és a lymphocytás infiltrátum megléte alapján történt („borderline myokarditis” diagnózis csak lymphocytá infiltrációs elváltozás esetén volt). Az immunhisztokémiai vizsgálatok során a lymphocytá felületi antigén elleni antitest titer (CD3, CD4, CD8) és a HLA-I és HLA-II antigén expresszió meghatározása tör-

tént meg. A $-70^{\circ}C$ -ra lehűtött plazma cTnT szint meghatározását nagy szenzitivitású szendvics-immunoassay módszerrel (Boehringer, Mannheim) végezték. A normál érték 0–0,1 ng/ml, előlött kórosnak értékelték.

Eredmények: cTnT szint ($> 0,1$ ng/ml) a 80 beteg közül 28 esetben (35%) volt emelkedett. Hisztológiaiilag a myokarditis diagnózisát csak öt beteg esetében állították fel, de az immunhisztokémiai vizsgálat 28 betegből 26 esetben (93%) volt pozitív emelkedett cTnT szint mellett, és az 52 betegből 23 esetben (44%) a cTnT szint normális tartományban volt. A cTnT szint gyakrabban magasabb volt a rövid, mint a hosszabb anamnéziséknél. A négy hétnél rövidebb anamnézis esetén magasabb TnT szintet találtak, mint a hosszabb anamnézis esetén ($P < 0,03$). A cTnT teszt szenzitivitása négy héten belül 78%-os, míg a négy hétnél hosszabb esetekben 43%-os volt. A cTnT szint emelkedésével párhuzamosan a CK-MB aktivitást is emelkedettnek találták. Ilyen esetekben perikardiális fluidum is gyakrabban volt jelen. Hat hónap múlva a cTnT szint a 28 beteg közül csak 4 esetben volt a normális tartomány felett, de a myokardium biopszia 14 esetben még ekkor is a myokarditis perzisztálását mutatta ki.

A szerzők következtetése a kapott eredmények alapján az, hogy a cTnT szint meghatározás érzékeny módszer a myokardium sejtek pusztulásának jelzésére myokarditis gyanújában. Az immunhisztológiai vizsgálat érzékenyebb módszer, mint a hisztológiai vizsgálat. A cTnT vizsgálat érzékenysége annál nagyobb, minél korábbi fázisban történik a plazma szint meghatározása a klinikai tünetek fellépéséhez képest.

Orosz István dr.

Mi a haszna a kompressziós sonographiának az alsó végtagi mélyvénás thrombosis diagnosztikájában? Renate, R. Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, No 17, A8.

A kompressziós sonographia egyszerűsített formáját mutatta be az alsó végtagi mélyvénás thrombosisok felismerésére egy nemzetközi munkacsoport. A szokványos módszerrel szemben két metodikai változtatást

eszközöltek: 1. a vizsgálatot elég három „kompressziós ponton” végezni, mégpedig a v. femoralis communis felett a lágyékhajlatban, a v. poplitea felett a térdhajlatban, valamint tovább distalisán a trifurkáció táján. 2. A vizsgálatot elég kétszer elvégezni egy hetes időközzel. Az egyetlen thrombosis kritérium a véna lumenének a hiányzó kompressziója a szonda fejének nyomására. A szerzők módszerük klinikai validitását 1702 betegen prospektív csoport tanulmányban tesztelték. Az volt az alapkérdés, hogy mélyvénás thrombosis gyanúja esetében, de normális lelet mellett a kompressziós sonographia eléggé megbízható-e ahhoz, hogy az anticoagulans kezelést el kelljen vetni. Azok a betegek, akiknek az eredménye negatív volt, nem részesültek kezelésben, és egy hét elteltével újabb vizsgálaton estek át. Amennyiben ez a vizsgálat is negatív eredménnyel zárult, egyértelmű volt a vélemény, hogy nincs thrombosis. Az utóvizsgálatok 3, ill. 6 hónap múlva történtek. Minden patológiás ultrahang lelet esetében phlebographia történt. A cél az volt, hogy megtudják, hány thromboembóliás komplikáció zajlott le azoknál a betegeknél, akik a negatív lelet miatt nem részesültek antikoaguláns terápiában.

Kóros UH-leletet 412 betegnél találtak (24%), ebből 400-at már a legelső vizsgálat kiderített és csak 12-t (3%) a második. Thromboembóliás szövödmény a két vizsgálat közötti egy hetes időszakban egyetlenegyszer következett be, viszont 8-nál későbbi periódusban. Mindezzel a thromboembóliás szövödmények rátája 0,7%, ami nem rosszabb az egyéb non-invaszív módszerekkel elért eredményeknél, mint pl. sorozatos impedancia-plethysmographia v. ugyancsak sorozatos kompressziós sonographia. Amennyiben a jelzett pontokon a v. femoralis communis és a v. poplitea nem komprimálható, a thrombosis valószínűsége 98,5%, amivel szemben lényegesen rosszabb eredményt – csak 79%-ot – kaptak a v. poplitea distalis részén a trifurkáció tájékán. Mindez azonban csak relatív, mivel izolált alszár vénás thrombosis mindössze 26 betegnél volt kimutatható, és ez meglehetősen ritka ezen az érszakaszon. A további vizsgálatok és konzíliumok aránya is lényegesen csökkent, 0,8%-ra, vagyis lényegesen

kevesebb volt, mint egyéb non-invaszív diagnosztikus módszereknél. A szerzők az eddigi eredményekből arra a következtetésre jutottak, hogyha a kompressziós sonographia negatív, jogos az antikoaguláns terápiától eltekinteni. Érdekes az a megjegyzés, amit egyesek szerkesztőségi közleményben jelentenek ki, mely szerint a módszer a phlebographia hatyúdálát jelentené. A válasz ennek ellenére egyértelmű: phlebographiára speciális esetekben a jövőben is szükség lesz, akár szimptomatikus alszár thrombosisokról, akár recidiváló thrombosisokról van szó, fokozott tüdőembólia rizikóval. A phlebographia további területe kísérletes vizsgálatokban lesz, mint pl. antithrombotikus és thrombolitikus gyógyszerek effektusának a megítélésében, vagy pedig új képalkotó diagnosztikus módszerek és alternatív betegügyi technikai felszerlések effektusának az eldöntésében.

Bán András dr.

Immunológia

Tumor immunológia. Shu, S., Plautz, G. E., Krauss, J. C. és mtsai: JAMA, 1997, 278, 1972.

A tanulmány áttekintést nyújt a tumor immunológia fejlődéséről a kezdetektől a tumor antigének napjainkban is folyó azonosításáig, valamint az immunológiai alapú terápiás próbálkozásokról.

Az emberi daganatok elleni immunválasz létrejötté, s a tumor immunológia létjogosultságára vonatkozó évtizedes kételyek után a 80-as és 90-es években elért molekuláris és sejtbiológiai technikai fejlődés lehetővé tette a tumorellenes – elsősorban T-sejt-közvetített – immunválasz mechanizmusainak jobb megértését. Fény derült néhány olyan folyamatra is, mely révén a tumorsejtek elkerülhetik az immunrendszer általi felismerést („escape” mechanizmusok), s melyek nehezítik a hatékony immunválasz kialakulását és detektálását. Példa ezekre a T-limfociták általi felismerésben kulcsfontosságú MHC I molekulák, vagy a tumor antigének elvesztése vagy csökkent expressziója, illetve kostimulációs molekulák hiánya. Ugyanakkor a tumorsejtek im-

munszuppresszív hatású anyagokat is termelhetnek, és szuppresszor T-sejtek szerepére is vannak bizonyítékok.

A daganatimmunológia fejlődésében nagy áttörést hozott a 80-as évek vége, amikor kiderült, hogy a saját tumorsejtek felismerésére és elpusztítására képes T-limfociták nyerhetők daganatos (pl. melanomás vagy veserákos) betegekből a tumorszövetből vagy a perifériás vérből. E T-sejtek által felismert tumor antigének egy részét azóta azonosították és különböző osztályokba sorolták. Több olyan antigént leírtak, melyek víruseredetűek; ilyen pl. a cervix carcinomákban kimutatott humán papillóma vírusfehérjék, vagy a nasopharyngealis carcinomához és EBV-pozitív Hodgkin-kórhoz társuló EBV proteinek. Más daganatokat mutált onkogén, ill. tumor szuppresszor géntermékek túlszaporítása jellemzi, melyek T-sejt antigénként szolgálhatnak, így a ras p21 fehérje vastagbél- és tüdő adenocarcinomákban vagy a p53 számos tumortípusban. Bizonyos géntermékek, melyek egészséges szövetekben korlátozott expressziót mutatnak, egyes daganatokban megjelenhetnek, mint pl. a MAGE család tagjai melanomákban és egyéb daganatokban. A melanomákban számos melanoszóma-eredetű szöveti differenciációs antigént is kimutattak (pl. MART-1/Melan, A, gp100, TRP-1 és -2), melyek szintén a T-limfociták által közvetített immunválasz célpontjaként szolgálhatnak.

A tumor antigének megismerése lehetővé teszi a korábbi nemspecifikus immunterápiái megközelítések (pl. BCG, interleukin-2), illetve megnövelt immunogenitászú (pl. hapténnel módosított, ill. citokin- vagy kostimulációs molekula génnel transzfektált) daganatsejtekkel végzett specifikus immunizálási kísérletek után most már a meghatározott antigénekkkel, illetve ezek immunogén peptid determinánsaival történő vakcinálást. A peptidekkel végzett immunizálás hatékonysága fokozható citokinek adjuvánsként való alkalmazásával. Egy másik, állatkísérletekben igen eredményesnek bizonyult immunizálási módszer a tumorsejt-eredetű peptideknek a leghatékonyabbnak tartott antigénprezentáló sejtek, az ún. dendritikus sejtek felszínén történő bejuttatása. Ígéretesek az in vitro körülmények között aktivált antigén-specifikus T-limfociták szervezetbe

juttatásán alapuló adoptív immunterápiás próbálkozások. A tumorszövetből nyert ún. tumor-infiltráló limfociták (TIL) IL-2-vel kombináltan főként melanomák ellen bizonyultak – a betegek egy részében – hatásosnak; kevésbé immunogén daganatok esetén ennek a terápiának a kivitelezése technikailag is nehezebb. A szerzők ezért más T-sejt-forráshoz fordultak; állatkísérletes modellben vizsgálták tumorral szenszitized nyirokcsomóból származó T-limfociták terápiás hatását IL-2 jelenlétében, tumorsejtekkel történő in vitro szenzitivizáció után. Az antigénspecifikus aktivációban – a sokszor a kellő mennyiségben nem hozzáférhető – autológ tumorsejtek helyettesítésére a T-sejt antigénreceptorának jelátvitelét közvetítő CD3 molekula elleni ellenanyag is sikerrel alkalmazható. Az anti-CD3 és IL-2 alkalmazása megkönnyítheti az aktivált T-sejtek szervezetbe juttatásán alapuló klinikai rákterápiák kivitelezését.

A daganatok immunterápiás kezelése eddig nem járt a remélt eredménnyel. Az emberi daganatok elleni immunreakciók mechanizmusainak jobb megismerése azonban várhatóan ezen a téren is fejlődést hoz.

Ladányi Andrea dr.

Diphtheria toxoiddal konjugált Streptococcus pneumoniae polisacchariada vakcina fiatal csecsemőkben immunogén és immunmemoria kialakítására alkalmas. Áhman, Heidi és mtsai (National Public Health Institute, Mannerheimintie 166, FIN-00300 Helsinki, Finland): *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1998, 17, 211.

A pneumococcus (pncc) polisaccharida vakcinák csecsemők és 2 év alatti kisdedek immunizálására alkalmatlanok. Pedig az oltást a pncc okozta, mucosalis és systemás kórképek súlyossága, valamint a növekvő antibiotikum rezisztencia egyre inkább indokolja. A polisaccharidák fehérjével („carrier”) konjugálva teljes értékű antigénné változtathatók. Az oltóanyagok előállításában még számos technikai kérdés tisztázatlan, így a polisaccharida és a carrier optimális aránya, tisztázni kell továbbá, hogy ha különböző oltóanyagokban azonos a komplettáló protein, járhat-e ez, és ha igen, milyen következményekkel. A pncc. polisaccharidákat ez ideig meningococcus külső fehérje membrán komplex-szel (OMPC), illetve atoxikus diphtheria toxinnal (CRM₁₉₇) kapcsolták. Vizsgálatok folynak még a diphteria és tetanus toxoiddal konjugált pncc. vaccinák immunogenitására is. Ezek közül itt a diphtheria toxoiddal kötött négy pncc. polisaccharidával (6B, 14, 19

és 23F) végzett oltásban elért eredmények kerülnek ismertetésre (PncD).

A kísérletes oltásokat Finnországban végezték. 75 egészséges csecsemő kapott az éppen esedékes egyéb oltások alkalmával, 2, 4 és 6 hónapos korban pncc elleni oltást is, 49 pedig, az utóbbi helyett placebót (fiz. NaCl). 14 hónapos korban adták az emlékeztető oltást, részben polisaccharidával, részben konjugált vakcinával. A kontrollcsoportot ez utóbbival oltották. A vakcinák három különböző koncentrációban tartalmazták konjugált pncc antigént.

Az immunválasz az alapimmunizálásban dózisdependensnek bizonyult. A booster oltást követően ott volt legjobb az immunválasz, ahol az alapimmunizálás alacsonyabb koncentrációjú készítménnyel történt. Az emlékeztető oltásban viszont nem volt különbség a polisaccharidával, illetve a konjugált készítménnyel oltottak között. 24 és 36 hónap után azonos volt az ellenanyagszint az alapimmunizálásban részesültekben és a kontrollokban is, noha utóbbiak csak 14 hónapos korukban voltak immunizálva konjugált vakcinával.

Az eredmények azt mutatják, hogy a pncD konjugált vakcina immunogenitása kiváló, emellett hatékony immunmemóriát is képes kialakítani. A számos váratlan eredmény azonban további vizsgálatokat tesz szükségessé.

Budai József dr.

HÍREK

80 éves a DOTE – Rendezvénysorozat az évforduló alkalmából

1998. október 19–23. között több napon keresztül kerül megrendezésre Debrecenben, a Debreceni Orvostudományi Egyetem alapításának 80. évfordulója alkalmából az a nagyszabású ünnepségsorozat és tudományos előadássorozat, amire a szervezők szeretettel várnak minden érdeklődőt.

Nyilvános, ünnepélyes, kibővített Egyetemi Tanácsülést tervezünk 1998. október 21-én a Kossuth Lajos Tudományegyetem Díszudvarán, melyen állami és közéleti személyiségek, egyetemek és társegyetemi intézmények képviselői, az orvosegységügy vezető szakemberei is részt vesznek. Ezt követően ünnepi orgonahangversenyre és fáklyás felvonulásra kerül sor. A következő napon, október 22-én a DOTE Baráti Körének rendezvénye, több hallgatói program és egyetemi gólyabál lesz. A rendezvény ideje alatt nagyszabású gyógyszer- és orvosi műszer kiállításra kerül sor a DOTE Elméleti Tömbjében és egyéb egyetemtörténeti kiállítások is megrendezésre kerülnek.

Kérjük mindazon Debrecenben – és nem Debrecenben – végzett orvosokat, akik szeretnének részt venni az ünnepségsorozaton, a jelentkezési lapot juttassák el a Convention Budapest Kft. címére: 1461 Budapest, Pf. 11., vagy telefaxon a 267 4583-as budapesti számra.

A jelentkezési lapon kérjük feltüntetni nevet, munkahelyet, beosztást, levelezési címet, telefonszámot, fax számot, szállásigényt.

Pályázati felhívás

Az Ormos Egészségügyi Alapítvány pályázatot ír ki egészségügyi intézmények (rendelőintézetek, kórházak, szociális intézmények) számára.

1. Pályázat célja: egészségügyi intézmények támogatása számítógépes hálózat tervezéséhez, illetve annak kiépítéséhez.
2. Pályázati feltételek: a támogatást igénybevevő intézményeknek rendelkezniük kell annyi lokális számítógéppel, mely indokoltá teszi a hálózatképzést.
3. Támogatás mértéke: maximum 4 mFt.

Az Ormos Egészségügyi Alapítvány által kiírt pályázattal kapcsolatban további információk, illetve jelentkezési kérdőívek az alábbi címen és telefonszámon igényel-

hetők: Ormos Egészségügyi Alapítvány, 1184 Budapest, Hengersor u. 73.

Tel.: 295-5963 (Nagy Enikő)

A jelentkezési kérdőív beküldési határideje: 1998. szeptember 30.

Meghívó

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 1998. szeptember 3-án 14 órakor tudományos ülést szervez. A tudományos ülés helye a kórház nagy előadóterme. (Bp. XII., Diósárok u. 1.)

Az ülés témája: A sérültellátás modellje nagyforgalmú, pavilonrendszerű kórházunkban.

Üléselnök: Prof. Dr. Tamássy Sándor

Program:

1. A sérültellátás modellje nagyforgalmú, pavilonrendszerű kórházunkban. – Prof. Dr. Tamássy S., Prof. Dr. Krakovits G.

2. Gyermektraumatológiai ellátás a Szent János Kórházban. – Dr. Baksa J.

3. A képzőképző eljárások szerepe az akut baleseti ellátásban. – Dr. Sági S., Dr. Felkai I., Dr. Rajnai V.

4. Polytraumatizált betegek ellátása kórházunk központi intenzív osztályán. – Dr. Egri J., Dr. Magyar E., Dr. Gellért Sz., Dr. Pongó É.

5. Neuro-traumatológiai ellátás kórházunkban. – Dr. Julow J.
 6. Az arckoponya-sérülések szájsebészeti és fül-orr-gégészeti ellátásának helye a traumatológiai munkában. – Dr. Katona J., Dr. Szabó J., Dr. Kenderfi G.
 7. Kombinált végtagsérülések érsebészeti ellátása. – Dr. Drexler L., Dr. Mártha L., Dr. Schmal F., Dr. Matos L.
 8. A diagnosztika fontossága az urológiai sérülések ellátásában. – Dr. Árpási G.
 9. A perforáló szemsérülések múltja és jövője. – Dr. Szigeti Z.
 Kerekasztal-konferencia a referátum témájában, meghívott résztvevőkkel.

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen egyetemi, vagy főiskolai diplomát szerzett kollégák számára. A pályázat témakörei:

1. Gróf Klebelsberg Kunó – a szegedi egyetem felépítője. Munkásságának jelentősége.

2. Szent-Györgyi Albert munkatársainak és tanítványainak szerepe az egyetem későbbi tudományos életében.

A pályázatok benyújtási címe: Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Öregdiák Szövetsége, 6701 Szeged, Pf. 479

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni. Terjedelme maximum 50 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel és irodalmi hivatkozásokkal együtt). A pályázatok formai követelménye: A/4-es ív egyik oldalán maximum 45 sor és soronként maximum 80 leütés (bővebb tájékoztatást telefonon is lehet kérni: 62-455 090).

A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímezett válaszborítékot is.

A benyújtás határideje:

1998. szeptember 18.

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt. és a Kalocsa Város Önkormányzat Kórház-Rendelőintézete támogatásával):

I. díj: 30 000 Ft

II. díj: 15 000 Ft.

A pályázatok elbírálásának eredményéről a pályázók 1998. szeptember 25-ig értesítést kapnak. A díjak átadása a SZÖTE által 1998. október 1-3. között megrendezésre kerülő „Szent-Györgyi Napok” keretében történik.

Az Országos Onkológiai Intézet és a HIETE Klinikai Onkológiai és Családorvosi Tanszéke „Mi az új a cervix cytologiában? A Papanicolaou beosztástól a Bethesda klasszifikációig” címen továbbképző tanfolyamot szervez családorvosok, szülész-nőgyógyász és onkológus szakorvosok számára.

Időpont: 1998. szeptember 24.

Helye: Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., 19. épület. Tanterem.

Tematika:

10.00–10.10: Megnyitó: prof. dr. Kásler Miklós főigazgató főorvos,

prof. dr. Riesz Tamás tanszékvezető és

prof. dr. Tóth József igazgató

10.10–10.25: A méhnyakrák epidemiológiája, szűrése. Hazai és nemzetközi eredményei. (dr. Péter Zoltán OOI)

10.25–10.45: A kolposzkópos beosztások. (prof. dr. Cseh Imre HIETE, prof. dr. Pulay Tamás OOI)

10.45–11.00: A Papanicolaou beosztás és lelet. (dr. Mágóri Anikó és dr. Bak Mihály OOI)

11.00–11.15: Szünet

11.15–12.00: A Bethesda klasszifikáció és lelet. (dr. Bak Mihály és dr. Mágóri Anikó OOI)

12.00–12.30: A Papanicolaou és Bethesda nomenklatúrák összehasonlítása. (dr. Bak Mihály OOI)

12.30–12.40: A Bethesda beosztás és a kórszövettani diagnózis. (dr. Gaál Magda OOI)

12.40–13.00: Megbeszélés, teszttvizsga, tanfolyamzárás

Részvételi díj: 2500,- Ft (a helyszínen fizetendő), amely magában foglalja a tanfolyam anyagának compendiumát. A jelentkezéseket kérjük dr. Bak Mihály (Országos Onkológiai Intézet 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.) címére megküldeni, amelyeket a beérkezés sorrendjében fogadunk el. A résztvevők a tanfolyam elvégzéséért 5 kreditpontot kapnak.

Megalakult a **Magyar Alvásdiagnosztikai és Terápiás Társaság**, a klinikai alvászavarokkal és betegségekkel foglalkozó orvosok és pszichológusok társasága. Célja az alvászavarok és betegségek hatékony, interdiszciplináris alapokon felépülő ellátásának hazai megszervezése.

A Társaság 1998. december 11-én tartja egész napos konferenciáját, Budapesten.

Témái: Inszomnia és hyperszomnia diagnosztikai és terápiás kérdései, az alap és szakellátás közötti kapcsolat és a háziorvos szerepe az alvászavarok ellátásában, az alvási apnoe szindróma és a bőrcsőhalál epidemiológiája, diagnosztikus és terápiás protokollja, alvászavarok és belgyógyászati betegségek kapcsolata, az alvászavarok gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésének korszerű lehetőségei, alváskutatás, humán alvás.

A társaság munkájában és a konferencián minél több, a téma iránt érdeklődő elméleti és gyakorlati szakember részvételére számítunk.

További felvilágosítás, jelentkezés: dr. Köves Péter MH Központi Honvédkórház Alvásdiagnosztikai és Terápiás Központ, 1126 Budapest, Királyhágó u. 1-3. Postacím: Budapest, 1553 Pf. 1.

Tel./fax: 3 566-522/193,

E-mail: Intell 0 elender.hu.

A Magyar Belgyógyász Társaság XXXVII. Nagygyűlését 1998. november 19-21. között a Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Elméleti Tömb (Budapest IX., Nagyvárad tér 4.) tartja.

A Nagygyűlés fő témái:

1. Korszerű diagnosztikus eljárások gyakorlata

A vesebetegségek diagnosztikája

Hematológiai betegségek diagnosztikája

Modern képalkotó eljárások

2. Fertőző betegségek 1998

Infektív ágensek szerepe nem primer immunológiai betegségekben

Racionális antibiotikus terápia

Ésszerű orvoslás (Evidence based medicine)

3. Differenciál diagnosztika és terápia

4. Családorvosok fóruma

Húgyúti infekciók

Hypertonia

Diabetes mellitus

Osteoporosis

Előadás/poszter összefoglalók beküldési határideje: 1998. augusztus 31.

Információ: Magyar Belgyógyász Társaság Titkársága SÖTE I. Belklinikai,

1083 Budapest, Korányi S. u. 2/a.

Tel./fax: 210-0279, Fax: 313-9492

Kiállítás és szervezési ügyekben: Felabor Hungary Kft., 1045 Budapest 9, Pf. 105,

Tel./fax: 210-1007

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az Országos Onkológiai Intézet (1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.) pályázatot hirdet az Intézet Központi Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Osztályára aneszteziológus szakorvosok részére.

Feltétel:

– aneszteziológiai és intenzív terápiás szakvizsga

– nyelvismeret

– hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.

A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, bizonyítványok másolatai, erkölcsi bizonyítvány, tudományos tevékenység jegyzéke.

Bérezés megállapodás szerint.

A pályázatot a Népjóléti Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

Az Országos Onkológiai Intézet (1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.) főigazgató főorvosa pályázatot hirdet a **Féj-nyak-állscsont és rekonstrukciós sebészeti osztályára orvosi állás betöltésére.**

Feltétel:

– általános orvosi diploma

– nyelvismeret (angol–német)

A pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, bizonyítványok másolatai, erköl-

csi bizonyítvány, továbbá hozzájárulás ahhoz, hogy az illetékes bizottság a pályázati anyagot megismerje.

A pályázatot a Népjóléti Közlönyben történő megjelenéstől számított 30 napon belül az Országos Onkológiai Intézet főigazgató főorvosának kell benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház Főigazgató főorvosa (1145 Budapest, XIV. Uzsoki u. 29.) pályázatot hirdet, a kardiológiai profilú I. sz. Belgyógyászati Osztályra 1 fő kardiológus szakorvosi állás betöltésére (kardiológiai Ultrahang vizsgálatban nagy gyakorlattal rendelkezzen!). Bérezés KJT alapján, megegyezés szerint. Pályázati határidő a megjelenéstől számított 30 nap! A pályázat benyújtása az Intézmény Főigazgató főorvosához.

Hungarian Medical Journal

August 16, 1998. Volume 139. No. 33.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Bacterial endotoxins and their effects

Bertók, L.

1947

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES

Assessment of histological features in chronic hepatitis C

Jármay, K., Karácsony, G., Ozsvár, Zs., Nagy, I.
Schaff, Zs., Lonovics, J.

1955

NEWER DIAGNOSTIC METHODS

High shear induced platelet activation (O'Brien's filter test) in differentiation of disorders associated with thrombocytosis

Rejtő, L., Schlammadinger, Á., László, P.,
Kiss, A., Telek, B., Boda, Z.

1961

GENETIC STUDIES

Clinical and molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy

Sepp, R., Csanády, M.

1965

CASE REPORTS

Nosocomial ornithosis

Mészáros, E., Pataki, I.

1973

IN MEMORIAM

Professor István Juhász

Fehér, J.

1975

FROM THE LITERATURE

1977

CONGRESS REPORTS

1994

NEWS OF SCIENTIFIC CARRIERS

1996

NEWS

2000

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága területi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus
DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 33. szám – 1998. augusztus 16.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors

Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sydney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York–Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), K. Tsuji dr.
(Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327. Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5003

Felélős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségé. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címlapot; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címlaptól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címlapon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalékos érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In Proteinase action. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. J. Appl. Physiol., 1987, 63, 2015—2023.

Rónai P., Daubner K.: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. Orv. Hetil., 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közzétehető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márka-név említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimológikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Bakteriális endotoxinok és hatásaik*

Bertók Loránd dr.

OKK Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest
(igazgató: Köteles György dr.)

A lipopoliszacharid jellegű endotoxin makromolekula a Gram-negatív baktériumok sejtfal összetevője, mely csak a baktériumsejt pusztulása után szabadul fel. Az endotoxin, ha a bélcsatornából – ahol a bélflórát alkotó Gram-negatív baktériumok „termelik” – a vérkeringésbe jut, vagy oda kísérleti célból bejuttatják (endotoxaemia), mennyiségétől függően gyengébb vagy erősebb mérgező hatást, sőt halált válthat ki (endotoxin sokk). Az endotoxinok hatásában fontosak egyes sejtféleségek (vérlemezkék, különféle fehérvérsejtek, falósejtek) és egyes szervek, szervrendszerek (máj, lép, csecsemőmirigy, csontvelő, az egész nyirok-, immun- és endokrin-rendszer). Hatását közvetítő mechanizmusok és anyagok (endotoxin kötő fehérje, CD14 receptor, ún. fázis fehérjék, citokinek, prosztaglandinok, NO stb.) felszabadítása révén fejt ki. Az endotoxin érzékenységek bizonyos törzsfajlódási összefüggést mutat. Legérzékenyebb az ember. Emberben az ún. szepikus-sokk kórfejlődésében tulajdonítanak az endotoxinoknak jelentős szerepet, de azok több kórformában (pl. sugárbetegség bélrendszeri tünetegyüttese, Gram-negatív fertőzések, különféle sokkok stb.) is fontos kórtényezők lehetnek; ezt az ún. ólomacetáttal kiváltható endotoxin túlérzékenységi vagy az ún. LAL módszerrel bizonyítani is lehetett. Ezért használják a kísérleti endotoxin-sokkot e kórformák modelljének.

Kulcsszavak: endotoxin, ólomacetáttal kiváltható endotoxin túlérzékenység, sokk, felső bélfodri verőér leszorítás, sugárbetegség

Bacterial endotoxins and their effects. The lipopolysaccharide endotoxin macromolecules are cell wall's components of the Gram negative bacteria. The endotoxins are produced by Gram negative bacteria of intestinal flora. If the endotoxins are translocated from the intestinal tract to the circulation or injected into bloodstream, they elicit (depending from the quantity of endotoxin), slight or serious effects (e. g. endotoxin shock). In the effects of endotoxin certain cell populations (e. g. thrombocytes, macrophages, leukocytes, etc.), certain organs and organ-systems (e. g. liver, spleen, bone marrow, endocrine and lymphoreticular systems etc.) are involved. Effects of endotoxin are produced by mediators (e. g. endotoxin binding proteins, cytokines, prostaglandins, prostacyclins, NO etc.). The endotoxin sensitivity of vertebrate organisms is dependent from the phylogenetical status of the species. Most sensitive species is the human. Generally accepted that endotoxin has an important role in the pathogenesis of septic shock. In other pathological processes (e. g. intestinal syndrome of radiation disease, Gram negative infections, various shock forms etc.) are supposed or proved the role of endotoxins. Lead acetate induced endotoxin hypersensitivity or LAL methods are good tools for demonstration of the role of endotoxin in the pathogenesis of various processes. For this reason, the experimental endotoxin shock is used a model of septic and other shocks.

Key words: endotoxin, lead acetate, induced endotoxin hypersensitivity, arteria mesenterica superior occlusion, radiation disease

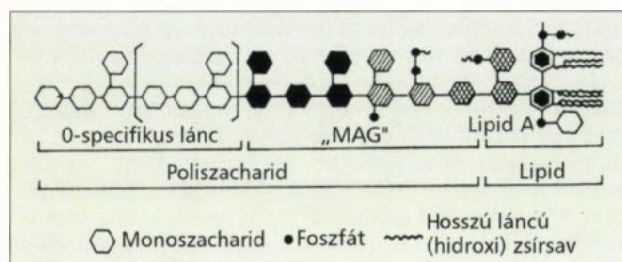
A mikrobák és némelyikük egyértelmű kórokozó képességének felfedezése, valamint az ellenük való védekezés immunológiai módszereinek (aktív és passzív immunizálás) kidolgozása a kutatókban régebben azt a hitet keltette, hogy csak idő kérdése valamennyi fertőző betegség kórokozójának megtalálása és a megfelelő fajlagos védekező eljárás kidolgozása. Kiderült azonban, hogy az ellenállóképesség csökkenése esetén sokszor olyan baktériumok is váltanak ki megbetegedést, amelyek szokásos körülmények között nem jelentenek veszélyt a szervezetre (ún. alkalmi kórokozók), sőt, arra is többen rájöttek, hogy bizonyos baktériumfajok – első sorban egyes, a Gram-féle festési eljárással nem festődő

ún. Gram-negatív fajok – ellen sem sikerül a már bevált immunológiai módszerekkel gyakorlati szempontból is megfelelő hatásokkal védekezni. Így terelődött a kutatók figyelmé a Gram-negatív baktériumok vizsgálatára. Megállapították azt is, hogy e baktériumfajok mind hasonló hatású mérgező anyagot tartalmaznak, amely sejtfaluk fontos alkotórésze (12, 13, 54). Ismeretes, hogy e baktériumfajok környezetünkben bárhol megtalálhatók, különös jelentőségük azonban az ún. bélflóra összetételben, mert a természetes körülmények között élő állatok és az ember bélcsatornájának állandó lakói, melyek általában semmilyen betegséget nem okoznak, noha sejtfaluk az említett toxikus terméket, az ún. endotoxint tartalmazza (54). Az endotoxin elnevezés egyébként onnan származik, hogy e baktériumokból – szemben az ún. exotoxint termelő baktériumokkal, melyek kiválasztják magukból a fehérje természetű toxinokat (pl. tetanusz toxin) – csak akkor szabadul ki az endotoxin, ha ezek a

* Rövidített részlet a szerző „Természetes ellenállóképesség: epesavak és endotoxinok szerepe” című, 1997-ben a Scientia Kiadó gondozásában, az OTKA „Studia Physiologica” sorozatában és támogatásával megjelent könyvből, a kiadó engedélyével.

baktériumsejtek elpusztulnak (54). Ezért javasolta e baktérium-mérgek elnevezésére Pfeiffer (43) 1892-ben az endotoxin elnevezést.

Az endotoxin kutatás azonban tulajdonképpen csak akkor indult meg tudományos alapon, amikor Boivin és Mesrobianu (17) a párizsi Pasteur Intézetből 1937-ben közölték, hogy triklórecetsav kivonással sikerült viszonylag tiszta endotoxint előállítaniuk, amely igen kis mennyiségben lázkeltő és mérgező (letális) hatású. További jelentősebb lépés volt, amikor a németországi Freiburgban az akkori Wander Gyógyszergyár kutatói, Westphal, Lüderitz és Bister (53) bevezették a fenol-vizes eljárást az endotoxinok izolálására. Megállapították, hogy a bakteriális endotoxinok lipopoliszacharid makromolekulák, amelyek három fő részből, poliszacharidból, lipid-A-ból és egy kevés polipeptidből állnak (1. ábra). Molekulatömegük 1 millió és 10 millió Dalton között van (53). Nagy a valószínűsége annak, hogy ezeknek a biológiailag igen aktív makromolekuláknak valamilyen „makroaggregát-szerű” térszerkezetük van (11).



1. ábra: Az endotoxin szerkezete

Általánosan elfogadott, hogy az endotoxinok toxikus voltaért a lipid rész, az ún. lipid-A a felelős, amely hosszú láncú zsírsavakból, keto-dezoxi-oktonsavból és ezekhez kötött néhány pirofoszfát csoportból áll. A poliszacharid rész tulajdonképpen nem toxikus, és gyakorlatilag azonos a Gram-negatív baktériumok (pl. *Escherichia coli*) O-antigénjével (42). A molekulában, illetve a készítményekben található kevés peptidnek nincs toxikus hatása, de valószínűleg szerepe lehet az endotoxinok immunogén hatásában.

Az endotoxinok iránt több évtizede megnyilvánuló és nem csökkenő érdeklődésnek több oka van. Az egyik, s talán a legrégebbi a láz kiváltásában felismert fontos szerepe, amely elindította az endotoxin kutatást (50, 54). A másik az endotoxinoknak a Gram-negatív fertőzések és a különféle sokkok, elsősorban a septicus sokk, valamint a sugárbetegség (különösen annak ún. gyomorbél tünetegyüttese) körfejlődésében részben bizonyított, részben feltételezett szerepe. Ez utóbbi kérdések gyakorlati fontosságát bizonyítja, hogy még napjainkban, a széles hatású antibiotikumok használata ellenére is, csak az Amerikai Egyesült Államokban évente 300 000 ember betegszik meg Gram-negatív baktériumok okozta fertőzésekben, illetve endotoxaemiában, és ebből 100 000 meg is hal (33). Ha ehhez még hozzászámoljuk a hasznos háziállatokban (sertés, szarvasmarha), illetve különösen azok újszülötteiben kiváltott megbetegedéseket, elsősorban az ún. „coli-hasmenés”-t, amely legalább 10%-os elhullást okoz, érthető a „kórok” iránti érdeklődés (4, 12, 13). Mindezekon kívül igen régen foglalkoztatja az immunológusokat a bakteriális endotoxinok kiváló immunadjuváns tulajdonsága (34), amely tulajdonság tulajdonképpen a napjainkban használatos ún. társított oltó-

anyagok jó hatásának is az alapja. Az ilyen oltóanyagokban ugyanis mindig vannak olyan bakteriális összetevők, amelyek endotoxint tartalmaznak (21). Nagymértékben fokozta még a bakteriális endotoxinok iránti érdeklődést, hogy ez az immunmodulátor hatás egyúttal a szervezet természetes ellenálló-képességének – a különféle kórokozókval szembeni –, nem fajlagos védelmének nagyfokú növekedésével is együtt jár (2). Kiderült az endotoxinokról az is, hogy besugárzás előtt adva, kifejezett sugárvédő hatásúak. További reményeket keltett a kutatókban az endotoxinok daganatelhálást kiváltó tulajdonsága is. Ez utóbbi két tulajdonsága sugárbiológiai, sőt sugárkezelési szempontból is érdekessé tette az endotoxint. Mindezek mellett a bakteriális endotoxinok újabban azért is kerültek az érdeklődés középpontjába, mert mint biológiailag igen aktív makromolekulák, a szerkezet és a biológiai funkció összefüggéseinek megismerését célzó kísérletek jó modelljének ígérkeztek (11, 13).

Endotoxinok hatása a biológiai membránokra

A bakteriális endotoxinoknak számos rossz és jó tulajdonságuk van, amint azt az 1. táblázat is feltünteti, természetesen a teljesség igénye nélkül. Az endotoxinok mérgező (lázkeltő, sokk-kiváltó, magzatkárosító, vetélést előidéző stb.), de számunkra előnyös (endotoxin toleranciát kiváltó, a nem fajlagos ellenállóképességet fokozó, immunoadjuváns, sugárvédő stb.) hatásai is a sejtekben és ezek szubcelluláris membránjain végbemenő folyamatok eredményei (9, 36, 37). A szervezetben nincsenek az endotoxinoknak fajlagos célsejtjei, de újabban egyes sejtek, elsősorban a macrophagok felületén kimutattak egy receptorszerű kötőhelyet (mCD14), sőt ezt „oldott” formában (sCD14) a vérsavóban is megtalálták (35).

1. táblázat: A bakteriális endotoxinok fontosabb biológiai hatásai

Lázkeltő hatás
Halálos mérgezés (sokk)
Fehérvérszám-csökkenés (később növekedés)
Sanarelli-Schwartzman-jelenség (helyi és általános)
Adrenalin iránti fokozott érzékenység
Lizoszomális membránkárosodás (enzim felszabadulás)
Csontvelő-károsodás/elhálás
Magzatkárosodás/vetelés
Magzatkori csontfelszívódás
Daganatelhálás
Vérzsírszint-emelkedés
Vérnyomásesés
Macrophag aktiválás
Komplementszint-csökkenés
Citokin (interleukinok, TNF stb.) termelődés
Kolonia stimuláló faktor termelődés
Interferon termelődés
Prosztaglandin termelődés
Mitogén aktiválás
Hageman-faktor aktiválás
Vérlemezke-összecsapódás (aggregáció)
Immunológiai adjuváns
Endotoxin tolerancia kiváltás
Fertőzésekkel szembeni ellenállóképesség-fokozás
Öndősejt-összecsapódás (agglutináció)
Limulus lízátum gél képződés

A keringésbe kerülő endotoxin először egy lipoprotein jellegű fehérjéhez, az ún. endotoxin-kötő fehérjéhez (LBP) kötődik, majd ezzel együtt kapcsolódik a sejtmembránon ülő CD14-hez. Másik lehetőség, hogy az endotoxin közvetlenül kapcsolódik a CD14 kötőhelyhez és így jut be a sejtbe. Könnyen elképzelhető azonban, hogy az endotoxinok éppen membránkárosító hatásuk miatt zavarhatják a különféle hormonok sejtfelületi receptorokhoz való kötődését is. Közvetlen sejt-hatásuk csak a vérlemezkék (aggregáció) és a spermiumok (agglutináció) esetében mutatható ki (11). Ennek ellenére általános membránkárosodást okoznak, és ezáltal váltják ki hatásukat. Így károsítják a lizoszomális membránokat és a lizoszomákból hidrolitikus (autolitikus) enzimeket szabadítanak fel (bétaglukuronidáz, katepszin-D, RN-áz) (9), de a mikroszomális membránokat sem kímélik és így jelentősen csökkentik vagy bénítják az ún. kevert funkciójú oxigenáz enzimrendszert is (10, 24, 55). Az endotoxinoknak a membránokhoz való kötődését, amely fiziko-kémiai folyamat, követi a makromolekula bejutása a foszfolipid kettős rétegbe, ami a membrán átrendeződését okozza. Ez a folyamat „beindítja” a ciklikus AMP rendszert, és ezzel párhuzamosan létrejön a membrán fellazulása, ún. „perturbációja” (9). Mint tudjuk, a sejtmembrán egyik alkotója az adenil-cikláz. Az endotoxin gátolja az adenil-cikláz alapaktivitását. E hatásban valószínűleg az endotoxin mérgező részének, a lipid-A-nak van fontos szerepe, mert ez tartalmaz apoláros és poláros részeket, melyek „beépülnek” a sejtmembránba (44). A lipid-A membrán kapcsolat csökkenti a membrán „fluiditását”, és ezzel megváltoztatja a membrán-funkciókat (35).

Az endotoxinok okozta membránkárosodást élő állatokban is sikerült kimutatni. Bizonyítani lehetett az endotoxin hatását a pajzsmirigy follikuláris sejteken *in vivo*. Kiderült ugyanis, hogy az endotoxin (még nem mérgező adagban is) jelentősen csökkenti a patkányokban a T4 (tiroxin) szintet és alkalmazhatnánk tesztet a pajzsmirigy follikuláris sejtjeinek membránját (receptorok) a TSH későbbi kötődésére. Hasonló helyzet alakul ki más entero-endotoxaemiával járó sokk, így az első belfodri verőerő időleges elzárásával létrehozott bélschaemia, a lábleszorításos sokk és a sugárbetegség bétünetegyüttese esetében is (14, 15). Újszülött patkányokban pedig az endotoxin egyetlen LD₅₀ adagja a túlélőkben megakadályozza a saját TSH kötődését és így hatását. A pajzsmirigyműködés gátlása miatt – ismerve e mirigy hormonjainak fontos szerepét az egyedfejlődésben – a fiatal patkányok mixoedémások és fejlődésükben visszamaradtak, csökkentek lettek (38, 39, 40). Ezek a kis állatok nagy mértékben emlékeztetnek azokra a fejlődésben visszamaradt gyermekekre vagy háziállatokra, melyek előzőleg súlyos, valószínűleg endotoxaemiával járó „belfertőzésen” estek át. Sőt azokhoz a gyermekekhez is, akik az amerikaiak által a Bikini-szigeteken ledobott kísérleti atombomba hatására annak idején a Marshall-szigeteken a kihulló jódiótópok miatt egy gyomor-bél tünetegyüttesen átesve (endotoxaemia), pajzsmirigy-károsodást szenvedtek, és ezért fejlődésükben megrekedtek.

A bakteriális endotoxinoknak ezek a felsorolt tulajdonságai érthetővé teszik, hogy ez a természetes körülmények között élő magasabb rendű állatok bélcsatornájában állandóan jelenlévő anyag fontos lehet több kórforma (endokrin, neuroendokrin és hematológiai) kialakulásában (22).

A bakteriális endotoxinok kórtani hatásainak megismerése céljából szerte a világon igen sok kísérletet végeztek különféle állatfajokon és ezekből igen sok eredmény gyűlt össze (4, 11, 30). Sajnos kevés az olyan adat, melyet törzsfelföldési szempontból is értékelni lehetne. Ezért látszott fontosnak egy adott endotoxin készítménnyel összehasonlító vizsgálatokat végezni. A megvizsgált 17 faj közül a szarvasmarha (borjú) mutatkozott a legérzékenyebbnek (4, 11, 30). Ezt a fajt követi a kutya, a macska, majd a tengerimalac, a nyúl és a csincsilla. Az egér, a patkány, a kocapatkány és a sün csak viszonylag

nagy adagoktól pusztulnak el. Érdekes, hogy a sünben az endotoxin-sokk késleltetett formában zajlik le. A többi érzékeny állatfajtól eltérően (6–24 óra helyett) csak 48 óra múlva következik be a halál. A madarak (galamb, gerle, tyúk) már igen nagy mértékű ellenállást tanúsítanak, de a 11 napos csirkeembrió még érzékeny az endotoxinra. A gerincesek fejlődésének legelső lépcsőit képviselő hüllők, kételtűek és halak azonban egyáltalán nem érzékenyek az endotoxinra. Mai ismereteink szerint az endotoxinra az ember a legérzékenyebb. Meg kell még jegyeznünk, hogy az endotoxin, érzékeny fajokban is, csak akkor vált ki mérgezési tüneteket, sokkot, ha azt vivőérbe vagy hasüregbe adjuk (5, 8, 11).

Az endotoxin érzékeny fajokban az endotoxin halálos adagja hasonló klinikai tüneteket vált ki. A legtöbb fajban az endotoxin beadása után 20–40 perc múlva folyamatosan emelkedik a testhőmérséklet, de egérben és patkányban testhőmérséklet-csökkenés jön létre. A mérgezett állatok egyre elesettebbé válnak, kinyújtott mellső végtagokkal fekszenek, légzési nehézségekkel küzdenek, melynek oka a kisvérköri pangás, amit ¹³³Xe izotóp alkalmazásával ki is lehet mutatni (52). Egyes fajok (pl. sertés, kutya, macska) hányanak, más fajokban idegrendszeri tünetek jelentkeznek.

Minden vizsgált fajban az endotoxin beadását követően azonnal csökken a vérnyomás és keringési zavarokra utaló tünetek alakulnak ki. A sokk későbbi szakaszában a vizeletürítés is erősen csökken, és a faj érzékenységtől függően, 6–24 órán belül beáll a halál.

Ha összehasonlítjuk a kísérleti endotoxin-sokkban elhullott állatok kórbonctani képét megállapíthatjuk, hogy az általános, minden fajban észlelhető vizenyős elváltozások mellett az egyes fajokban jellegzetesebb elváltozások is kimutathatók. A szövettani vizsgálatok is általános szövetkárosító hatást és vizenyőt mutatnak ki.

Érdemes megjegyezni, hogy csírámentes egerekben, melyek jóval később, többnyire csak 24 óra után pusztulnak el, a kórbonctani képet az összes szervre kiterjedő vérzések uralják (Bertók és Gustafsson, nem közölt adatok, 1963). Patkányokban az erek esetében is észlelt béloedemán kívül, igen jellegzetes vérzések láthatók a csecsemőmirigyben és néha a vakbél falában. Húsevőkben az általános oedema mellett a vérzéses jelleg a legszembeütőbb. Törpesertésekben is az oedema a legjellemzőbb elváltozás (11). A kórbonctani kép tehát az endotoxinok általános mérgező hatását bizonyítja.

Az endotoxin érzékenységekben mutatózó faji különbségek mellett számottevő az egyes fajokon belüli, törzsenkénti, fajtánkénti különbség is (Bertók és Selye, nem közölt kísérleti adatok, 1965). Néhány éve pedig egy endotoxin iránt a szokásos módon érzékeny beltenyészett egértörzsből (C3H/HeN) mutáció útján egy ún. „kis érzékenységű” („low responder”) törzs (C3H/HeJ) kialakulását figyelték meg, mely lehetőséget adott az endotoxin érzékenység örökléstani okainak tanulmányozására (49).

Valószínűnek látszik, hogy a bélflóra fontos az endotoxin érzékenységekben. Erre utal a stockholmi Karolinska Intézet Csírámentes Laboratóriumában tett megfigyelésünk is (Bertók és Gustafsson, nem közölt kísérletek, 1963), amely szerint ugyanazon egértörzs (BALB/c) csírámentes és a szokásos körülmények között tartott egyedei között jelentős különbség mutatkozott endotoxin érzékenységekben.

Mivel a szeptikus sokk és a hozzá kapcsolódó jelenségek modelljeként fogadták el a kísérleti endotoxin-sokkot, így kórfejlődésének sok magyarázata született. Gyakorlatilag minden szerző, aki az endotoxinokkal foglalkozott „felállította” saját elméletét az endotoxin-sokk

kialakulására vonatkozólag. Először a hisztamin szerepét tartották legfontosabbnak, mert kiderült, hogy az endotoxin hatására fokozódik a hisztidin-dekarboxiláz tevékenység, de a „keletkező” hisztamin rögtön el is tűnik. Egyik-másik hisztamin ellenes vegyülettel, ha folyamatosan adják, lehet ugyan csökkenteni az endotoxin-sokk súlyosságát, de jelentős védelmet nem lehet velük elérni. Ellentétben az anafilaxiás sokkal, amelynek során a hízósejtekből hirtelen szabadul ki a hisztamin, a szero-toin és más ún. H-anyagok, addig az endotoxin-sokkban a hízósejtek károsodása késleltetett és mérsékeltebb (9). Egyébként a különféle vasoaktív anyagok szerepe a kísérleti endotoxin-sokk kórfejlődésében sok szempontból ismert (19, 23). Tisztázatlan azonban az a mechanizmus, amelynek révén pl. a mellékvesevelőben a katekolamin felszabadulás végbemegy és ezek a hormonszerű anyagok a vérbe jutnak.

Tudjuk, hogy az „alapszekréció” során a szekréciós granulumban tárolt hormonanyagok ATP-áz hatására szabad molekuláris formában a sejtfelszínre, majd a vérbe kerülnek. Ismeretes az is, hogy patkányokban különféle kísérleti beavatkozásokra (pl. inzulin injekció, hideg-stressz) jellegzetes elváltozások jönnek létre a mellékvesevelő finomszerkezetében (3). Az is ismert volt, hogy a szérumban glutaminsav-oxálacetsav-transzamináz, tejsav-dehidrogenáz és hidroxivajsav-dehidrogenáz szint emelkedése mutatható ki endotoxin-sokkban (3, 11). Ezek az enzimváltozások valószínűleg összefüggésben vannak a katekolamin felszabadulásával, amelyet fokozott sejtmembrán-permeabilitás követ, és e szérumban-enzimek szintjének emelkedése mutatható ki. Endotoxin hatására patkányok mellékvesevelő állományának finom szerkezete a kezeletlen állatokétól teljesen eltérő képet mutat. A mirigysejtekben intracitoplazmatikus vakuolák tömege jelenik meg, a sejtfelszínen „állabak” (pszeudopódiumok) alakulnak ki, és ezzel a sejtfelület jelentősen megnagyobbodik. Egyidejűleg szabálytalan alakú „szekréciós granulumokat” lehet a citoplazmában kimutatni. Ezek az adatok arra engednek következtetni, hogy az endotoxin-sokk kórfejlődésében a katekolaminnak döntő szerepe van. Valószínűleg erre vezethetők vissza az endotoxin-sokkban kialakuló anyagcsere-változások, mert az endotoxin hatására a májbeli adenil-cikláz aktivitása fokozódik és a cAMP rendszeren keresztül növeli a májban a glikogénbontó foszforiláz és egy sor más anyagcsere-enzim aktivitását. Ezek és a felszabaduló mediátorok (citokinek, prosztaglandinok, endotelinek stb.) okai az endotoxin-sokk véralvadási zavarok és a sokszervi elégtelenség miatt kialakuló visszafordíthatatlanná válásának.

Valószínűnek látszik, hogy az adrenalinak az endotoxin-sokk kórfejlődésében „beindító” szerepe lehet. Az endotoxinoknak az endothelsejtekre kifejtett és újabban az érdeklődés homlokterébe került károsító hatása talán a NO felszaporodásával függhet össze, ami együtt járhat a kapilláris áteresztőképesség már régebben kimutatott növekedésével is (46). Összehasonlító toxicitási vizsgálatok eredményeiből kiderült, hogy az egyes fajok között igen nagy különbségek vannak endotoxin-érzékenység szempontjából. Ennek az érzékenységbeli különbségnek az okát azonban nem lehetett magyarázni. Ezért a mesterségesen létrehozott *endotoxin-túlérzékenység* jó lehetőséget ígér mindezeknek a kérdéseknek a tisztázására. Nem véletlen, hogy ezzel a kérdéssel több szerző is foglalkozott. Így ma már számos anyagról, illetve beavatkozásról tudjuk, hogy kisebb-nagyobb mértékben fokozni képesek az endotoxin mérgező hatását. Régen felismerték, hogy a BCG-vel oltott egerek érzékenyebbek

az endotoxinra, mint a kezeletlen állatok. Többen is bizonyították, hogy nem halálos mennyiségű széntetrazoklorid és gyakorlatilag minden májkárosító anyag, így az alkohol is jelentősen fokozza a kísérleti állatok endotoxin-érzékenységét. Megfigyelték, hogy idült alkoholizmusban szenvedő emberekben is gyorsabban alakul ki a septicus/endotoxin-sokk. Később azt is kimutatták, hogy különböző nukleinsav- és fehérjeszintézist gátlók is, így például az aktinomycin-D és az etionin jelentős mértékben fokozza az endotoxin iránti érzékenységet. Mások zimo-zán, glukán vagy galaktózamin adásával vagy a környezeti hőmérséklet emelésével, illetve a mellékvesék eltávolításával értek el endotoxin-túlérzékenységet (11). Újabban egerekben azt is kimutatták, hogy az ún. B-sejtes leukaemia is fokozza az állatok endotoxin-érzékenységét. Más irányú kísérlet (ún. „calciophylaxis”) során véletlenül derült ki, hogy nem halálos mennyiségben adott ólomacetát igen nagy mértékben fokozza patkányok endotoxin-érzékenységét, még 0,001 µg endotoxin is 30%-os elhullást eredményezett (45). Az így kiváltott sokk sem klinikailag sem kórbonctanilag nem különbözik a szokásos, nagy endotoxin adaggal kiváltott endotoxin-sokktól. Az ólomacetátos endotoxin túlérzékenyítési módszer igen gyorsan elterjedt, és sokat segített az endotoxin kutatásban, mert lehetővé tette az endotoxin szerepének tisztázását több kórformában (6, 7, 11, 26, 27, 37, 46).

Lévn az ólom nehézfém, kézenfekvőnek tűnt az a gondolat, hogy hatását szulfhidril vegyületet tartalmazó anyagokkal fel lehet függeszteni. Feltehető ugyanis, hogy az ólom olyan szulfhidril csoportokhoz kötődik, amelyeknek valami szerepe lehet az endotoxinok méregtelenítésében. Az ólomacetátnak ezt az endotoxin-túlérzékenységet okozó hatását a cisztein 80%-ban, a glutation 60%-ban, a metionin 40%-ban fel is tudja függeszteni (6). Az ólom hatása alatt a szervezet védtelen a bakteriális endotoxinokkal szemben, és így azok igen kis mennyisége elegendő a halálos sokk kiváltásához (11, 18).

Az ólomacetáttal kiváltható endotoxin-túlérzékenység okainak további keresése során felvetődött a kérdés, hogy vajon az ún. endotoxin-tolerancia képes-e némi védelmet nyújtani ilyen esetben. Ismeretes ugyanis, hogy igen kis mennyiségű endotoxin vívőérbe vagy hasüregbe való adása bizonyos időre toleránssá teszi az állatokat a biztosan halálos mennyiségű endotoxinnal szemben, illetve fokozza a természetes ellenállóképességet (2, 11). Lévn a patkány kevésbé endotoxin-érzékeny állatfaj, alkalmas modellnek ígérkezett, mert kis mennyiségű endotoxint minden különösebb következmény nélkül el tud viselni. Így patkányokban egyetlen kis adag (50–100 µg) vívőérbe vagy hasüregbe adott endotoxin 24 óra alatt kialakuló és 10–16 napig tartó védelmet nyújt az endotoxinok vagy élő baktériumok halálos adagjával szemben (11, 12). Az endotoxin-tolerancia patkányokban 80%-os védelmet biztosított az ólomacetát okozta endotoxin-túlérzékenységgel szemben is (11).

Ismerve a különböző fajok endotoxin-érzékenységbeli különbségét és az ólomacetáttal patkányokban kiváltható endotoxin-túlérzékenységet, felvetődött a kérdés, hogy elő lehet-e idézni hasonló hatást más fajokban is. Sikertült is egerekben, majomokban és baromfiban külön-

bőző fokú túlérzékenységet kiváltani (11, 30). Zöldgyíkban azonban még az ólomacetát kezelés sem volt képes a teljes endotoxin-közömbösséget megváltoztatni (13, 30).

Talán gyakorlati szempontból is fontossá teszi az ólom okozta endotoxin-túlérzékenységet az egyre fokozódó környezeti ólomszennyeződés. Valószínűleg ez az oka, hogy 1992-ben a Kuopio-i „Bioindikátor” szimpózium is behatóan foglalkozott e kérdéssel (37).

Endotoxin a különféle sokkok kórfejlődésében

Számos adat szól amellett, hogy az endotoxin-sokk kifejlődésében a lizoszomális membránok károsodása és az emiatt felszabaduló enzimek (béta-glukuronidáz, katepszin-D stb.) a fontosak (31, 51).

Ismert, hogy régebben az újszülöttek és különösen hasznos háziállataink közül a borjak és a malacok életük első óráiban gyakran betegszenek meg hasmenéssel, kiszáradással, súlyos keringési zavarokkal járó, többnyire halálos kimenetelű sokkban. E betegség kóránában a bélből felszívódó endotoxinok lehetnek döntőek, erre utal, hogy újszülött állatokban (borjú, malac) endotoxin vivőérbe vagy hasüregbe adásával hasonló kórképet lehet előidézni. Hasonló a helyzet a sertések (malacok) ún. „oedembetegségének” esetében is. Hosszú ideje vitatják a bélből felszívódó endotoxinok jelentőségét emberek különféle, elsősorban ún. sebészi sokkjában, de a sugárbetegség bélrendszeri tünetegyüttesének kórfejlődésében is, különösen mióta felismerték, hogy a különféle sokkok tünetei nagymértékben emlékeztetnek a kísérletes endotoxin-sokkra. Azóta *Fine és mtsai* (23) munkássága alapján sokan hiszik, hogy az endotoxinok igen fontosak, sőt, döntőek a különféle sokkok kórfejlődésében (1, 27, 42).

Újabban az ún. *Limulus* módszerrel is lehet az endotoxinok szerepét bizonyítani. Ez a módszer azon alapszik, hogy az endotoxin, vagy endotoxin-szerű anyagok igen kis mennyiségei megalvasztják a *Limulus polyphemus* nevű tengeri rák amebocitáinak lizátumát (32).

Közismert, különösen sebészek körében, hogy a felső *bélfodri verőér* (arteria mesenterica superior) *elzáródása*, illetve a keringés műtéti helyreállítása után súlyos sokkos állapot lép fel. Ez a sokkos állapot többnyire halálos kimenetelű. Éppen ezért számos kutató próbálkozott e kórkép kórfejlődésének megfejtésével. Először *Fine és mtsai* gondoltak arra, hogy a bélből felszívódó endotoxinok vehetnek részt ennek a kórképnek a kialakításában is. Ezért megfelelő modellt dolgoztak ki (23). Ez a modell azon alapul, hogy a felső (állatokban elülső) *bélfodri verőér* időleges lekötésének néhány óra utáni megszüntetésekor (reperfusio) az állatokban olyan sokkos állapot jön létre, amely rendkívüli módon emlékeztet az ember hasonló, *bélischaemiával* járó megbetegedéséhez (27, 28). Ezt az elképzelést azok a kísérletek is alátámasztani látszottak, amelyekben a Gram-negatív baktériumokra ható, bélből fel nem szívódó antibiotikumokkal történő előkezelés lényegesen csökkentette a kísérleti *bélischaemiás* patkányok, illetve kutyák elhullását. A bélből

a vérkeringésbe jutó endotoxinok kiváltó szerepére utalt az is, hogy kutyában az elülső *bélfodri verőér* ötórás leszorítása esetén, ha a leszorítás felengedése előtt a vékonybelet konyhasóoldattal átmosták, úgy az állatok többsége túlélte a beavatkozást. A *bélmosó* folyadékból pedig endotoxint lehetett patkánykísérletben kimutatni (26).

Kiderült az is, hogy a kísérletes *bélischaemiás* sokkos kutyákban keletkezett hasúri folyadék is tartalmaz endotoxint. Más oldalról az ólomacetátos módszer felhasználásával azt is sikerült bizonyítani, hogy az endotoxin fontos a kísérleti *bélischaemiás* sokk kórfejlődésében. Ha ugyanis patkányokban csak 90 percre szorítják le az elülső *bélfodri verőeret* – ami magában még alig okoz elhullást – és ólomacetátot adnak, úgy 80%-os lesz a pusztulás mértéke (27). Alátámasztják az endotoxin kóroki szerepét azok a kísérletek is, amelyekben a kísérleti *bélischaemiás* állatok májhomogenizátumában sikerült kimutatni az endotoxin jelenlétét. További bizonyíték az is, hogy a *reticuloendothelialis* rendszer „Thorotrast”-tal (régebben használt röntgen kontrasztanyag) való telítése halálössá teszi az egyébként még nem halálos idejű érleketést is (27). Egy másik kísérlet közvetlen bizonyítékkal is szolgált a kísérleti *bélischaemiás* sokk enteroendotoxaemiás eredetére vonatkozóan. Sikerült ugyanis nyulakban a helyi Sanarelli-Schwartzman-féle jelenséggel az endotoxaemiát „in situ” bizonyítani. Az állatok leborotvált hátbőrébe kismennyiségű endotoxint fecskendezve, majd 23 óra múlva az elülső *bélfodri verőeret* 1 órára lekötve, és a 24. órában felengedve a lekötést, az állatokban néhány óra múlva a jellegzetes helyi Sanarelli-Schwartzman-jelenség (körülírt vérzéses elhalás) alakult ki az endotoxin befecskendezésének helyén. Ez a kísérlet egyértelműen bizonyítja, hogy a kísérleti *bélischaemiás* sokk tulajdonképpen enteroendotoxaemia (48).

A sebészek a bakteriális endotoxinok szerepét a heveny végtagverőér-elzáródást megoldó sikeres helyreállító műtétek utáni ún. *postschaemiás* sokk kórfejlődésében régen vitatják (42).

Ólomacetátos endotoxin túlérzékenyítési módszer felhasználásával sikerült kimutatni, hogy a bakteriális endotoxinok valóban fontosak a kísérleti végtagischaemiás ún. „*tourniquet sokk*” kórfejlődésében is. A bakteriális endotoxinok kóroki szerepét alátámasztják azok a kísérletek is, amelyekben a *bélflóra* Gram-negatív tagjainak (*E. coli*, *proteus vulgaris*, tehát endotoxint termelő fajok) kiirtása megfelelő, rosszul felszívódó antibiotikummal (Kanamycin) nagymértékben csökkenti a később lábelszorítással kiváltott sokk halálos kimenetelét (42). Mindezek a kísérletek arra utalnak, hogy az enteroendotoxaemia a különféle sokkok kórfejlődésében jelentős lehet (11, 29).

A *heveny sugárbetegség* egyik legsúlyosabb formája az ún. *gyomor-bél tünetegyüttes* (16). Régen megállapították, hogy a gyomor-bél rendszer igen sugárérzékeny. Különösen érzékenynek találták a vékonybelet. A *bél-elváltozásokra* legjellemzőbb a nyálkahártya-károsodás. E tünetegyüttes kórfejlődése hosszú ideig állt a sugárbiológiai kutatások középpontjában. Kézenfekvőnek látszott, hogy a *bélnyálkahártya* sérülése miatt baktérium invázió következik be, és a *bélbaktériumok* mérgei, toxinjai elárasztják a szervezetet. A toxicosis miatt nagy a folyadékvesztés, hiszen ezek a *béltünetek* hányással, hasmenéssel járnak. Így kiszáradás és végső soron sokk alakul ki. Kiderült azonban, hogy a *bakteriaemiát* legtöbb esetben nem lehet észlelni. A tünetek alapján arra lehetett következtetni, hogy a *bélflóra* Gram-negatív baktériumaiból kiszabaduló endotoxinok bekerülnek valamilyen módon a keringésbe és ezek okozzák a súlyos sokkos állapotot. Ennek igazolása azonban rendkívül nehéz volt.

Az ólomacetátos endotoxin túlérzékenyítési módszer alkalmazását bizonyította a régen vitatott kérdés tisztázására. Patkányokat biztosan gyomor-bél tünetegyüttest kiváltó rtg vagy ^{60}Co -gamma dózissal sugaroztak be és az azt követő különböző időpontokban egy-egy csoport állatnak szubtoxikus mennyiségű ólomacetátot adtak. Kiderült, hogy a 6–8. nap között jelentős elhullás következett be, noha a csak besugárzott állatok között még ekkor nem jelentkezett elhullás. Ez arra utalt, hogy ebben az időben az állatok vérében olyan mennyiségű endotoxin van jelen, amely ólomacetáttal együtt elegendő a halálos sokk kiváltásához. Ezt úgy is igazolni lehetett, hogy a besugárzás utáni 6–8. nap között kiirtott állatok vérsavóját intravénásan adva ólomacetáttal előkezelt patkányoknak, azok 50%-a elhullott endotoxin-sokkban. Sikertült tehát bizonyítani, hogy a sugárbetegség bél-tünetegyüttesének kórfejlődésében a bélből felszívódó bakteriális endotoxinok a döntőek, azaz a sugárbetegségnek ez a formája elsősorban enteroendotoxaemia.

Valószínűnek látszik, hogy a sugárzás okozta bélkárosodás hypoxiát, bélischaemiát és időleges epehiányt is okoz, ami a bélben folyamatosan termelődő endotoxin méregtelenítésének csökkenését eredményezi. A Gram-negatív baktériumok endotoxinjainak szerepe azzal a régebbi klinikai és újabb kísérleti eredményes tapasztalattal is alátámasztható, hogy a besugárzás előtt, illetve közvetlenül utána szájon át adott megfelelő, leginkább bélből rosszul felszívódó antibiotikumok a Gram-negatív flóra visszaszorítása és így kevesebb endotoxin keletkezése miatt csökkentik a gyomor-bél tüneteket (16).

Meg kell jegyeznünk, hogy a nagydózisú egésztet besugárzás csökkenti a szervezet természetes védekező-készséget is, és ezért a baktériuminvázio, illetve a toxikus anyagok elleni celluláris és humorális védekezés rendkívül rossz hatásokkal vagy egyáltalán nem működik. A kísérleti eredményeink tehát teljesen alátámasztják azt a szomorú tényt, amelyet a 2. világháború utolsó napjaiban Hirosimára és Nagasakira ledobott atombombák sérültjein ismert meg a tudomány. Ezekben az emberekben ugyanis rendkívül súlyos gyomor-bél tünetek alakultak ki. Így valószínű, hogy többségük enteroendotoxaemiában vagy szepszisben pusztult el. Ismertté vált az immunrendszer addig csak kísérleti állatokban kimutatott károsodása is, amely a fertőzésekkel szembeni ellenállóképesség csökkenésében, a közönséges, egyébként nem kórokozó jellegű baktériumok okozta szepszisek tömeges kialakulásában jelentkezett. Mindezek bizonyították az ionizáló sugárzások veszedelmes voltát, és valószínűsítették a kórképekben a bakteriális endotoxinok fontos szerepét. Ezen túlmenően azonban a sugárzások egyre terjedő békés célú felhasználása, főként a rosszindulatú daganatok kezelésében való alkalmazása továbbra is napirenden tartja az elkerülhetetlen mellékhatásként jelentkező bőr, gyomor-bél rendszer és immunrendszer károsodásának kérdését.

Ismert az is, hogy a húgyúti fertőzések gyakran válhatnak koraszülések okaivá. E fertőzések közül azok jelentik a magzatra nézve a legnagyobb veszélyt, amelyeket Gram-negatív baktériumok okoznak, mert ezek endotoxin tartalmuk miatt magzatkárosító hatásúak. Régi megfigyelés, hogy a vemhes állatok jelentősen érzékenyebbek a bakteriális endotoxinok iránt, mint a nem vemhesek. Feltételezhető, hogy a szervezet ólomérzékenységét is fokozza a terhesség. Mások azt bizonyították, hogy az endotoxin fokozza a méhfalban annak a prosztaglandinnak (PGF_2) a szintézisét, ami átvivő anyaga az endotoxin magzatkárosító, vetélést előidéző hatásának (47). Ólomacetát intravénás adása nagy mértékben fokozza a vemhes patkányok endo-

toxin-érzékenységét. Ólomacetát és kismennyiségű endotoxin, bár az anyák túlélnek, ugyanolyan mértékű (60–100%) magzatelhalást és vetélést idéz elő, mint az endotoxin szokásos magzatelhalást és vetélést előidéző adagja (20).

Ezeknek a megállapításoknak nemcsak elméleti, de gyakorlati jelentősége is lehet. Kimutatták ugyanis, hogy az ólomacetát jelentősen növeli az egerek bakteriális fertőzések iránti érzékenységét (25). Az egyre fokozódó környezeti ólomszennyezés megnövelheti az adott népesség és ezen belül különösen a terhes nők érzékenységét különböző Gram-negatív baktériumok okozta fertőzések iránt.

A fenti megfigyelések arra utalnak, hogy a különböző eredetű sokkok kórfejlődésében a bakteriális endotoxinoknak, ill. az általuk kiváltott kórfolyamatoknak azonos vagy hasonló a jelentősége.

A közleményben hivatkozott munkák részben az OTKA és az ETT támogatásával készültek.

IRODALOM: 1. Balogh Á.: Az irreverzibilis sebészi sokk kialakulásának gátlása sugárzással detoxifikált endotoxin előkezeléssel. Kandidátusi értekezés, Budapest. 1981. – 2. Beeson, R. B.: Tolerance of bacterial pyrogens. J. Exp. Med., 1947, 86, 29. – 3. Benedeczy, I., Bertók, L.: The effect of E. coli endotoxin on the fine structure of the catecholamine granules in the adrenal medulla of rats. Ann. Immunol. Hung., 1968, 12, 87. – 4. Berczi, I., Bertók, L., Bereznay, T.: Comparative studies on the toxicity of E. coli lipopolysaccharide endotoxin in various animal species. Can. J. Microbiol., 1966, 12, 1070–1071. – 5. Berczi, I., Bertók, L., Baintner, K. és mtsa: Failure of oral E. coli endotoxin to induce either specific tolerance or toxic symptoms in rats. J. Path. Bact., 1968, 96, 481–486. – 6. Bertók, L.: Effect of sulphhydryl compound on the lead acetate-induced endotoxin hypersensitivity of rats. J. Bact., 1968, 95, 1974–1975. – 7. Bertók, L.: Effect of endotoxin tolerance on the lead acetate-induced endotoxin hypersensitivity of rats. J. Bact., 1968, 96, 569. – 8. Bertók, L.: Physico-chemical defense of vertebrate organisms: the role of bile acids in defense against bacterial endotoxins. Persp. Biol. Med., 1977, 21, 70–76. – 9. Bertók L.: Biológiai membránok szerepe az endotoxin sokk patogenezisében. MTA Biol. Oszt. Köz., 1978, 21, 169–174. – 10. Bertók, L., Szeberényi, Sz.: Effect of radio-detoxified endotoxin on the liver microsomal drug metabolizing enzyme system in rats. Immunopharmacology, 1983, 6, 1–5. – 11. Bertók L.: A bakteriális endotoxinok és a természetes ellenállóképesség. Doktori értekezés, Budapest. 1983. – 12. Bertók, L.: Bacterial endotoxins and nonspecific resistance. In Traumatic Injury: Infection and other immunologic sequelae. Szerk.: Ninnemann J. L. University Park Press, Baltimore. 1983, 119–143. old. – 13. Bertók L.: A bakteriális endotoxinok és a természetes ellenállóképesség. In A biológia aktuális problémái. Szerk.: Csaba György. Medicina, Budapest. 1983, 29. kötet 9–54. old. – 14. Bertók, L., Nagy, S.: The effect of endotoxin and radio-detoxified endotoxin on the serum T_4 level of rats and response of their thyroid gland to exogenous TSH. Immunopharmacology, 1984, 8, 143–146. – 15. Bertók, L., Nagy, S.: Effect of irradiation on serum T_4 level and response of thyroid gland to exogenous TSH in rats. J. Radiat. Res., 1986, 27, 225–229. – 16. Bertók, L. jr., Sztanyik, B. L., Bertók L.: The effect of kanamycin treatment of rats on the development of gastrointestinal syndrome of radiation disease. Acta Microbiol. Hung., 1992, 39, 155–158. – 17. Boivin, A., Mesrobian, L.: Contribution à l'étude de la composition chimique des bactéries. Les substances phosphorées au cours de l'autolyse bactérienne. C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 611. – 18. Cook, J. A., Dougherty, W. J., Holt, T.: Distribution of ^{203}Pb during lead-potentiated endotoxin shock. Exp. Mol. Pathol., 1981, 34, 253–258. – 19. Cuevas, P., Fine, J.: Demonstration of a lethal endotoxemia in experimental occlusion of the superior mesenteric artery. Surg. Gynecol. Obstet., 1971, 33, 81–87. – 20. Csordás, T., Bertók, L.: Ólomacetát hatása vemhes patkányok endotoxin érzékeny-

ségére. Kísérlet. Orvostud., 1981, 33, 315-318. - 21. Elekes E.: Az ellenanyagtermelés nem specifikus serkentése ép- és károsított immunrendszerű állatokban. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1978. - 22. Elenkov, I. J., Kovács, K., Kis, J. és mtsai: Lipopolysaccharide is able to bypass corticotrophin-releasing factor in affecting plasma ACTH and cortico-sterone levels: evidence from rats with lesions of the paraventricular nucleus. J. Endocrinol., 1992, 133, 231-236. - 23. Fine, J.: Shock. In Handbook of Physiology. Szerk.: Hamilton, W. F., Dow, P. American Physiological Society, Washington, 1965, 2031-2046. old. - 24. Gorodischer, R., Krasner, J., McDevitt, J. J. és mtsai: Hepatic microsomal drug metabolism after administration of endotoxin in rats. Biochem. Pharmacol., 1976, 25, 351-558. - 25. Hemphill, F. M., Kaeberle, M., Buck, W. B.: Lead suppression of mouse resistance to Salmonella typhimurium. Science, 1971, 172, 1031-1032. - 26. Kisida, E., Bertók, L., Karika, Gy.: Toxicity of peritoneal fluids from dogs with an occluded superior mesenteric artery. J. Reticuloendothel. Soc., 1974, 15, 13-15. - 27. Kisida E.: A vascularis ileusok pathophysiológiájának klinikai és kísérletes vizsgálata. Kandidátusi értekezés, Budapest, 1975. - 28. Kisida E., Bertók L., Karika Gy.: Az endotoxin szerepe arteria mesenterica superior occlusiót követő sokkban. Magy. Seb., 1975, 28, 156-160. - 29. Kocsár, L., Bertók, L., Várterész, V.: Effect of bile acids on the intestinal absorption of endotoxin in rats. J. Bact., 1969, 100, 220-223. - 30. Krudy E.: Az endotoxinérzékenység és túlélőképesség, valamint az ionizáló sugárzás iránti érzékenység összefüggésének vizsgálata gerinces fajokban. Egyetemi doktori értekezés (SOTE-OSSKI). Budapest, 1977. - 31. Kutas, V., Bertók, L., Szabó, L. D.: Effect of endotoxin on the serum ribonuclease activity in rats. J. Bact., 1969, 100, 550-551. - 32. Levin, J.: The reaction between bacterial endotoxin and ambocyte lysate. Prog. Clin. Biol. Res., 1979, 29, 131-142. - 33. McCabe, W. R., Kreger, B. E., Johns, M.: Type-specific and cross-reactive antibodies in Gram-negative bacteremia. N. Eng. J. Med., 1972, 287, 201-207. - 34. Merétey, K.: Az immunológiai egyensúly változásai a természetes ellenanyagtermelés tükrében. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1972. - 35. Morrison, D. C.: Bacterial endotoxins and pathogenesis. Rev. Infec. D., 1983, 5, 733-747. - 36. Mózes T.: A gyulladás mediátorainak szerepe endotoxin sokkban és poszttraumás fertőzésekben. Doktori értekezés. Budapest, 1996. - 37. Munavar, M., Hänninen, O., Roy, S. és mtsai (eds): Bioindicators of environmental health. SPB Academic Publishing, Amsterdam, 1995. - 38. Nagy Zs.: Hormonok és bakteriális endotoxinok hatása a pajzsmirigy TSH-receptoraira különböző életkorban. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1984. - 39. Nagy, S., Bertók, L.: Effect of experimental shock conditions on the serum T₄ level of rats

and response of their thyroid gland to exogenous TSH. Z. exp. Chir. Transplant., 1987, 20, 113-116. - 40. Nagy, S., Bertók, L.: Influence of experimentally induced endotoxemia on the thyroid function of rats. Acta Physiol. Hung., 1991, 76, 137-144. - 41. Nowotny, A.: Chemical and biological heterogeneity of endotoxins. In Microbial toxins. Szerk.: Kadis, S., Weinbaum, G., Ajl, S. J. Academic Press, New York, 1971, Vol. IV. 309-320. old. - 42. Orbán I.: A heveny végtagsisémia kórjóslatáról, szövődmenyeiről klinikai és kísérleti vizsgálatok alapján. Kandidátusi értekezés. Budapest, 1977. - 43. Pfeiffer, R.: Untersuchungen über das Choleragift. Z. Hyg. Infectiönskr., 1892, 11, 393. - 44. Rietschel, E. T., Wollenweber, H. W., Brade, H. és mtsai: In Handbook of endotoxin. Chemistry of endotoxin. Szerk.: Rietschel, E. T. Elsevier, Amsterdam, 1984. Vol. 1. 187-220. old. - 45. Selye, H., Tuchweber, B., Bertók, L.: Effect of lead-acetate on the susceptibility of rats to bacterial endotoxins. J. Bacteriol., 1966, 91, 884-890. - 46. Simon, G., Bertók, L., Morava, E. és mtsai: The effect of E. coli endotoxin upon the fluorescent permeability of the blood-aqueous barrier. Med. Pharmacol. Exp., 1967, 16, 147-151. - 47. Skarness, R. C., Harger, K. J.: Relationship between endotoxin induced abortion and the synthesis of prostaglandin F. Prostaglandins, 1972, 1, 191-198. - 48. Sófalvi A., Bertók L., Kisida E. és mtsai: Arteria mesenterica superior occlusióval provokált lokális Sanarelli-Shwartzman phenomenon nyulakban. Kísérlet. Orvostud., 1977, 29, 613-615. - 49. Sultzter, B. M., Goodman, G. W.: Characteristics of endotoxin-resistant low-responder mice. In Microbiology-1977. Szerk.: Schlessinger, D., American Society for Microbiology, Washington, 1977. - 50. Székely M.: Az endotoxin-láz patomechanizmusa felnőtt és újszülött laboratóriumi állatokban. Kandidátusi értekezés. Pécs, 1979. - 51. Szilágyi, T., Csernyánszky, H., Gazdy, E. és mtsai: Studies on lysosomal enzyme liberating and endotoxin tolerance inducing capacity of radio-detoxified endotoxin. Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung., 1982, 29, 155-159. - 52. Tóth T., Vittay P., Spett B. és mtsai: A tüdő ¹³³Xe-eliminációjának változása endotoxin sokkban. Izotóptechn., 1979, 22, 210-213. - 54. Westphal, O., Westphal, U., Sommer, Th.: The history of pyrogen research. In Microbiology-1977. Szerk.: Schlessinger, D., American Society for Microbiology, Washington, 1977, 226-234. old. - 53. Westphal, O., Lüderitz, O., Bister, F.: Über die extraktion von bakterien mit phenol-wasser. Z. Naturforsch., 1952, 7b, 148-155. - 55. Williams, J. F., Lowitt, S., Szentiványi, A.: Endotoxin depression of hepatic mixed function oxydase system in C3H/HeN mice. Immunopharmacology, 1980, 2, 285-291.

(Bertók Loránd dr. Budapest, Pf. 101. 1775)

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelőik részére.

Telefon: 06-20-349-449



Ueli Füssion AG
Orvosi Táskák
Szaküzlet

Gyártás és Forgalmazás
Cím: 1074 Budapest,
Szövetség u. 5-7.
Tel.: 322-78-08



Forgalmazók: 2M MARGIT-MED 1027 BP. II. Margit krt. 38. Tel.: 212-5553 * 2M MOHÁCS-MED 7700 Mohács, Jókai u. 2. Tel.: 06-69-322-312/12 m.
2M MARKET-MED 4400 Nyíregyháza, Dózsa Gy. u. 7. Tel.: 06-42-417-900 * BABÓ Bt. (utazó) 06-30-771-274

Néhány kedvezményes csomag kínálata a Springer Hungarica készletéből

A kedvezményes vásárlási lehetőségekről részletes tájékoztató az 1964. oldalon olvasható.

1. Neurológia-pszichiátria tárgykörben

Bencsik: Liquordiagnostika
Bitter: Szorongásos kórképek
Katona: Rövid pszichiátria
Kempner: Neuropáthiák
Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma
Rajna: Epilepszia

Teljes bolti ár: 9250,- Ft

Kedvezményes ár: 6000,- Ft

2. Onkológia tárgykörben

Kahán: Emlőrák-ma
Kásler: Onkoterápiás protokoll
Köves: Stomák és sipolyok képzése
Pálóczy: Non-Hodgkin lymphoma
UICC: Klinikai onkológia

Teljes bolti ár: 14 590,- Ft

Kedvezményes ár: 10 000,- Ft

3. Kardiológia tárgykörben

Cserhalmi: Szívelégtelenség
Károlyi: Implantálható kardioverter defibrillátor
Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában

Teljes bolti ár: 6780,- Ft

Kedvezményes ár: 4400,- Ft

4. Sebészeti eljárások tárgykörben

Gaál: Sebészeti zsebkönyv
Gáspár: Laserek az orvosi gyakorlatban
Gáspár: Lasersebészet

Teljes bolti ár: 6770,- Ft

Kedvezményes ár: 4400,- Ft

5. Immunológia, endokrinológia, hematológia tárgykörben

Hoffbrand: A haematologia alapjai
Greenstein: Rövid endokrinológia
Pecze-Sas: Hematológia
Péter: Gyermekendokrinológia
Playfair: Rövid immunológia
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban

Teljes bolti ár: 13 150,- Ft

Kedvezményes ár: 8000,- Ft

6. Diabetológia tárgykörben

Fövényi: Diabetológia (Háziorvosi könyvek)
Howorka-Fövényi: Funkcionális inzulininterápia

Teljes bolti ár: 2380,- Ft

Kedvezményes ár: 1700,- Ft

7. Bőrgyógyászat tárgykörben

Levene: Bőrgyógyászati atlasz
Molnár: Bőrgyógyászat (Háziorvos könyvek)
Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai

Teljes bolti ár: 8590,- Ft

Kedvezményes ár: 6500,- Ft

8. Stomatológia tárgykörben

Divinyi: Fogászati implantológia
Turner: Stomatológia (Háziorvos könyvek)
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek

Teljes bolti ár: 5380,- Ft

Kedvezményes ár: 4000,- Ft

9. Alternatív gyógyászat tárgykörben

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I.
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II.
Buegel: Homeopátiás orvoslás
Ormos: Manuális terápia

Teljes bolti ár: 6780,- Ft

Kedvezményes ár: 4300,- Ft

10. Ortopédia tárgykörben

Cziffer: Operatív töréskezelés
Koó: Arthritis psoriatica
Varga: Lumbalis spinalis stenosis

Teljes bolti ár: 13 890,- Ft

Kedvezményes ár: 10 500,- Ft

11. Belgyógyászat tárgykörben

Bitter: Szorongásos kórképek
Matos: Időskorú betegek kezelése
(Gyógyszeres terápia)
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv

Teljes bolti ár: 5780,- Ft

Kedvezményes ár: 4000,- Ft

12. Gyermekgyógyászat tárgykörben

Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból
(Háziorvos könyvek)
Hervei: Neonatalis icterus
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban
Péter: Gyermekendokrinológia
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek
Velkey: Gyermekgyógyászati praktikum
(Háziorvos könyvek)

Teljes bolti ár: 10 030,- Ft

Kedvezményes ár: 6700,- Ft



Springer

Krónikus C vírus hepatitis szövettani jellemzői biopsziás anyagunkban

Jármay Katalin dr., Karácsony Gizella dr., Ozsvár Zsófia dr., Nagy István dr., Schaff Zsuzsa dr.¹
és Lonovics János dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)
Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet
(igazgató: Szende Béla dr.)¹

Célkitűzések: A hepatitis C vírus fertőzés (HCV) az utóbbi évek egyik legkiterjedtebben vizsgált kórképe. Krónikussá válása gyakori (50–80%), a cirrhotishoz (20%) és hepatocelluláris carcinomához (3–5%) vezető esetek száma szintén jelentős. A máj szövettani képe jellegzetes, de nem patognomikus. Munkánk céljából tűztük ki biopsziás anyagunk szöveti jellegzetességeinek felmérését. Összefüggéseket kerestünk előfordulási gyakoriságuk és a kórkép szövettani aktivitása, szöveti stádiuma, valamint a rendelkezésünkre álló néhány epidemiológiai adat között. **Betegek és módszerek:** 1993–1996 között 106 HCV-antitest pozitív beteg (60 férfi, 46 nő, életkor medián: 43 év) percutan biopsziás mintáit tanulmányoztuk. A szövetmintákat 6%-os puffertolt formalinban rögzítettük, majd paraffin beágyazást követően hematoxilin-eozin, PAS, emésztett PAS, Berlini-kék, Gömöri-féle ezüstözést, valamint Picro-Sirius vörös festéseket végeztünk. A szövettani diagnózis a Knodell-féle pontrendszer alkalmazásával a Desmet-féle krónikus hepatitis új osztályozása alapján történt. A statisztikai feldolgozást χ^2 teszt segítségével végeztük, esetenként Yates-korrektciót alkalmaztunk. **Eredmények:** Minimális krónikus hepatitist (HAI: 1–3) 14 (13,2%), enyhe krónikus hepatitist (HAI: 4–8), 69 (65,09%), közepes krónikus hepatitist (HAI: 9–12), 23 (21,69%) esetben találtunk, míg a kötőszövet kiterjedtsége alapján (stádium) 0/1. stádiumot 44 (41,5%), 2. stádiumot 14 (13,2%), 3. stádiumot 37 (34,9%), 4. stádiumot 11 (10,37%) betegnél diagnosztizáltunk. A krónikus C-hepatitis szövettani jellegzetességei közül a steatosis (70,75%), lymphoid F/A (63,2%) epeút-laesio (12,26%) előfordulási gyakorisága a hepatitis aktivitásával (HAI) nőtt, megjelenésük közepes krónikus hepatitisben volt a legnagyobb ($p < 0,001$). **Következtetések:** Krónikus C vírus fertőzésben szenvedő betegeink több mint a felénél 1. stádiumban lévő enyhe krónikus hepatitis volt a szövettani diagnózis. A lymphoid F/A és epeút-laesio, a steatosissal együtt fontos szövettani jelenségek, a hepatitis aktivitásával szoros összefüggést mutatnak. Eredményeink alapján már enyhe aktivitású krónikus hepatitis esetén is előfordulhat a kötőszövet kiterjedtsége és a szerkezeti átépülés alapján 3. és 4. stádiumban lévő eset, mely felveti a klinikus számára a beteg korrekt státuszának rögzítése és a terápia megtervezése érdekében a mikrobiológiai és a májműködésre vonatkozó kémiai laboratóriumi vizsgálatok mellett a májbiopszia elvégzésének szükségességét.

Assessment of histological features in chronic hepatitis C. Background/Aims: Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the most important diseases with high chronicity rate (50–80%) leading to end-stage cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Hepatic histology shows a characteristic but not diagnostic picture. The aim of this study was to evaluate the characteristic histological findings in correlation with epidemiological features in our liver biopsy material. **Patients/Methods:** 106 liver biopsies were studied between 1993–1996. All patients (60 males, 46 females, age between 11–81 years, mean age: 43 years) were found to be positive for HCV antibody by a second-generation ELISA method. The biopsy materials were fixed in buffered formalin and having embedded in paraffin, stained with hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff after diastase digestion, Gömöri's reticulin stain and picrosirius red for collagen. The histological evaluation was based upon the new classification of chronic hepatitis proposed by Desmet et al. The statistical analysis was performed by the Chi square test. **Results:** Minimal chronic hepatitis (HAI: 1–3) was found in 14 (13.2%), mild chronic hepatitis (HAI: 4–8) in 69 (65.09%) and moderate chronic hepatitis (HAI: 9–12) in 23 (21.69%) cases, while assessment of fibrosis (staging) resulted fibrosis 0/1 in 44 (41.5%), fibrosis 2 in 14 (13.2%), fibrosis 3 in 37 (34.9%) and cirrhosis (fibrosis 4) in 11 (10.37%) cases. Among histological features of chronic hepatitis C, the frequency of steatosis (70.75%), lymphoid F/A (63.2%), and bile duct lesions (12.26%) have parallelly increased with activity (grade) of hepatitis and these changes were more pronounced in moderate chronic hepatitis ($p < 0,001$). **Conclusions:** More than half of chronic hepatitis C patients presented mild histological lesions with stage 1 fibrosis. Lymphoid F/A, bile duct damage and steatosis are important diagnostic features that show a strong correlation with the activity of chronic hepatitis. The assessment of fibrosis (stage: 3 and stage: 4) in mild chronic hepatitis cases does alert the hepatologist to perform the liver biopsy to detect the fibrotic changes in chronic hepatitis C.

Kulcsszavak: krónikus C-hepatitis, hepatitis C vírus, hisztopatológia

Key words: chronic hepatitis C, hepatitis C-virus, histopathology

A hepatitis C vírusfertőzés (HCV) epidemiológiai adatai, lefolyása, szövödményei, valamint a terápia megoldatlansága miatt évek óta a hepatológusok, virológusok és patológusok érdeklődésének középpontjában áll. A körképet klinikailag hullámozó szérumszintű transzamináz értékek, magas arányú (50–80%) krónikus lefolyás jellemzi. A cirrrosishoz vezető esetek aránya ugyancsak jelentős (20%), sőt a cirrrosist elért esetekből az eredeti infekciót követő 20–30 év elteltével 3–5%-os gyakorisággal hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásával is számolni kell, az irodalmi adatok alapján elsősorban 1/b genotípussal történt fertőzés esetén (5, 6, 21, 28, 29, 32, 33). Egyes közlemények adatai alapján krónikus C vírus hepatitis HCC-vel szövődött eseteinek száma magasabb, mint krónikus B vírus hepatitis kapcsán (11).

Érthető törekvés a klinikusok és a patológusok részéről egyaránt, hogy megfelelő prognosztikai paramétereket találjanak, melyek lehetővé teszik a magas rizikójú betegek kiszűrését és követését. A klinikusok számára a hagyományos biokémiai paraméterek (ALT, AST) monitorizálása mellett a virológiai állapotot korrekt módon tükröző szérumszintű HCV-RNS szint (kvantitatív PCR), valamint az úgynevezett „branched” DNS („bDNS”) meghatározások kiemelkedő fontosságúak, és jelentős segítséget nyújtanak a kórlefordítás pontos követéséhez (21, 23, 33, 35). A témakörrel foglalkozó morfológiai közlések a Knodell és mtsai által javasolt pontrendszert alkalmazó egyes szöveti jelenségek súlyozására (18). Desmet és mtsai az előző pontrendszert adaptálva különválasztották a folyamat necroinflammatoricus aktivitására, valamint a folyamat stádiumára utaló szöveti jelenségeket, mely további lényeges segítséget nyújt a klinikusnak a terápia megtervezésében (9). Munkánk céljából tűztük ki, hogy az 1993–1996 között vizsgálatra került krónikus C vírus hepatitis biopsziás anyagunkban felmérjük az egyes szövettani jellemzők előfordulási gyakoriságát, összevetve más centrumok adataival. Összefüggéseket kívántunk keresni a kórkép szövettani aktivitása, stádiuma és az egyes szövettani jellemzők között, kiegészítve néhány rendelkezésünkre álló epidemiológiai adattal. A nagyszámú beteganyag szövettani adatai alapján szeretnénk felhívni a figyelmet a krónikus C-hepatitis klinikai lefolyását tükröző, illetve azt befolyásoló szöveti paraméterekre.

Betegek és módszerek

Munkánkban 106 krónikus C vírus hepatitisben szenvedő beteg (60 férfi, 46 nő) klinikai és szövettani adatait vizsgáltuk. A betegek életkora 11 és 81 év között volt (medián: 43 év). A C vírusfertőzés epidemiológiai adatai a következőképpen alakultak: Transzfúziót követő: 59 beteg; Foglalkozás körében kialakult (eü dolgozó): 21 beteg; Ismeretlen eredetű: 26 beteg.

A krónikus C vírus hepatitis gyanúja a következő kritériumok megléte esetén vetődött fel:

1. Fél éven át tartó, fluktuáló, időnként normális értékű és való szérumszintű transzaminázszint (ALT, AST).

2. A betegek szérumában HCV-antitest (anti-HCV) kimutatása, illetve 1995 óta a betegek egy részében HCV-RNS pozitívítás igazolása PCR technikával.

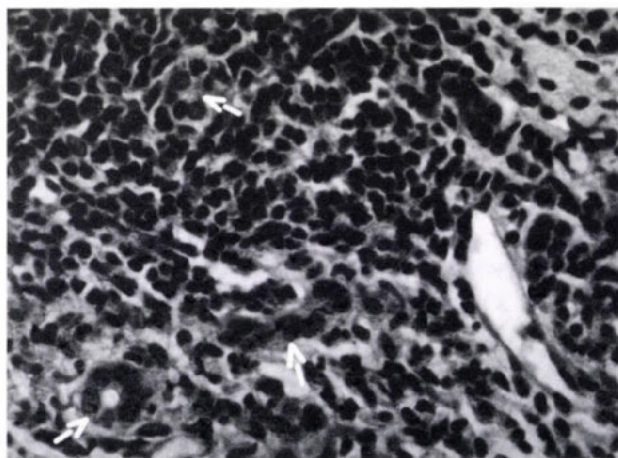
Rövidítések: HCV = hepatitis C vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; PCR = polimeráz láncreakció

A máj szövettani vizsgálata percutan biopsziás anyagokból történt. A biopsziát módosított Menghini-tűvel (Surecut®) végeztük, csak azokat az eseteket dolgoztuk fel anyagunkban, melyekben a biopsziás minta megfelelő méretű volt, azaz több mint 5 teljes portalis területet tartalmaztak. A biopsziás minták rögzítésére 6%-os pufferolt neutrális formalinban került sor. Paraffin beágyazást követően a 4–5 µm vastagságú metszetek értékeléséhez a következő festéseket alkalmaztuk: hematoxilín-eozin, PAS, emésztett PAS, Berlini-kék reakció a vas pigment, Gömöri-féle ezüstözés a reticularis rostokat, valamint Picro-Sirius vörös festés a kollagén rostok kimutatására.

A szövettani diagnózis alapját a Knodell és munkatársai által kidolgozott pontrendszer (18) és a Desmet és mtsai által javasolt krónikus hepatitis új klasszifikációja képezte (9). Desmet és mtsai a Knodell-féle pontrendszer alapját képező első három szöveti paramétert (1. periportalis és hídszerű necrosis; 2. intralobularis és focalis necrosis, illetve degeneratio; 3. portalis gyulladás) mint a folyamat aktivitását („grade”, vagy hisztológiai aktivitási index: HAI), míg a negyedik szöveti jellemzőt (a fibrosis kiterjedtségének mértékét és a szerkezeti átépülés fokát) a folyamat stádiumaként („stage”) jelölik meg. A folyamat aktivitásában a következő 4 súlyossági fokozatot különböztetik meg: 1. minimális krónikus hepatitis (HAI: 1–3); 2. enyhe krónikus hepatitis (HAI: 4–8); 3. közepes krónikus hepatitis (HAI: 9–12), valamint 4. súlyos krónikus hepatitis (HAI: 13–18). A fibrosis kiterjedtségének mértéke alapján 4 stádiumot különböztetnek el: 1. nincs vagy enyhe fokú fibrosis; 2. közepes fokú (portalis régióra korlátozódó) fibrosis; 3. áthidaló vagy ún. „bridging” fibrosis, valamint 4. cirrrosis.

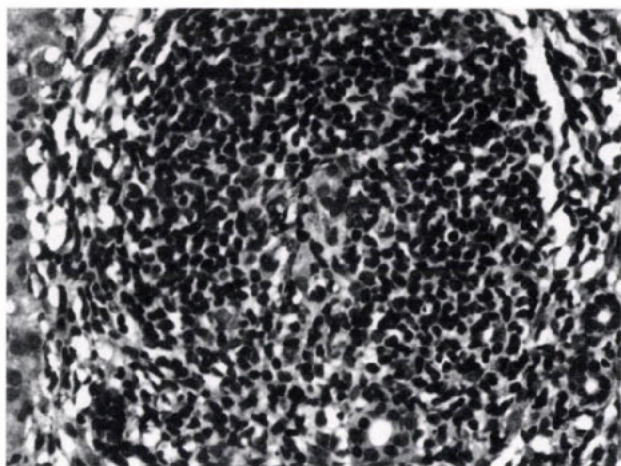
A krónikus C vírus hepatitis szövettani képe jellegzetes, portalis (epeút-laesio), lymphoid folliculus és/vagy aggregatum az epeutakkal intim kapcsolatban, periportalis (enyhe fokú piecemeal necrosis) és lobularis (magas lobularis-sinusoidális aktivitás acidophil necrosis) jellemzői ellenére sem diagnosztikus értékű. A felsorolt egyes szövettani jellemzőket az irodalomban ismert pontrendszerek alapján tovább súlyoztuk:

Steatosis (micro- és macrovesicularis) (19):	
enyhe fokú (1 pont):	a hepatocyták 10%-ában;
közepes fokú (2 pont):	a hepatocyták 10–25%-ában;
súlyos fokú (3 pont):	a hepatocyták 25%-ában.



1. ábra: „Hepaticus” típusú epeútlaesio (hámsejt-károsodások és serpiginosus epeutak nyíljal jelölve) krónikus C hepatitis esetén (H. E. 400X)

Epeútlaesio: ún. „hepaticus” típusú epeút laesio, legalább 1 interlobularis epeútban. Az epeútlaesio Poulsen és Christoffersen (25) kritériumai alapján abban nyilvánul meg, hogy az interlobularis epeút falát lymphocyták és plazmasejtek infiltrálják, az epeut bélő hám eltérései mellett. Utóbbiak vacuolisatióban, a cytoplasma eosinophilé válásban, a hámsejtmagok hyperchromasiájában, többsorossá válásban, illetve a magpolaritás és a lumen elvesztésében, ún. serpiginosus jellegűvé válásban nyilvánulnak meg (1. ábra).



2. ábra: Tüszőszerű képződmények a portalis háromszögekben krónikus C hepatitis kapcsán (H. E. 400X)

Lymphoid folliculus és/vagy aggregatum F/A (19) jelenléte (legalább 1 portalis mezőben F/A), vagy hiánya a következő szöveti jellemző. Lymphoid folliculus esetén a kis lymphocytákkal körülvett germinális centrum kifejezett, míg lymphoid aggregatum esetén a portalis régióban a lymphocyták monomorf, sűrű beszűrődése mutatkozik (2. ábra).

A statisztikai feldolgozás: χ^2 teszt segítségével történt, esetenként Yates korrekcióval.

Eredmények

Minimális krónikus hepatitiszt 14 esetben (13,2%), enyhe krónikus hepatitiszt a legnagyobb számban, 69 esetben (65,09%), közepes krónikus hepatitiszt 23 esetben (21,69%), míg súlyos krónikus hepatitiszt egy betegnél sem diagnosztizáltunk (1. táblázat). A fibrosis mértéke (stádium) vonatkozásában enyhe fokú fibrosist (1. stádium) 44 esetben (41,5%), 2. stádiumot 14 esetben (13,2%), 3. stádiumot 37 esetben (34,9%), 4. stádiumot, azaz cirrhosist 11 esetben (10,37%) diagnosztizáltunk (1. táblázat). A betegek életkora ebben a négy stádiumban a következőképpen alakult: 1. stádium: 42 év, 2. stádium: 47,5 év, 3. stádium: 43,5 év, 4. stádium: 47 év (medián vagy = 50 percentilis). Adataink alapján a 4. stádiumú betegek életkora magasabb az 1. stádiumban levőkéknél, de ez nem szignifikáns.

Összevetve a szöveti aktivitás (grade) és stádium (stage) kombinálódását ugyancsak az 1. táblázat adatai alapján, a következő eredményeket kapjuk:

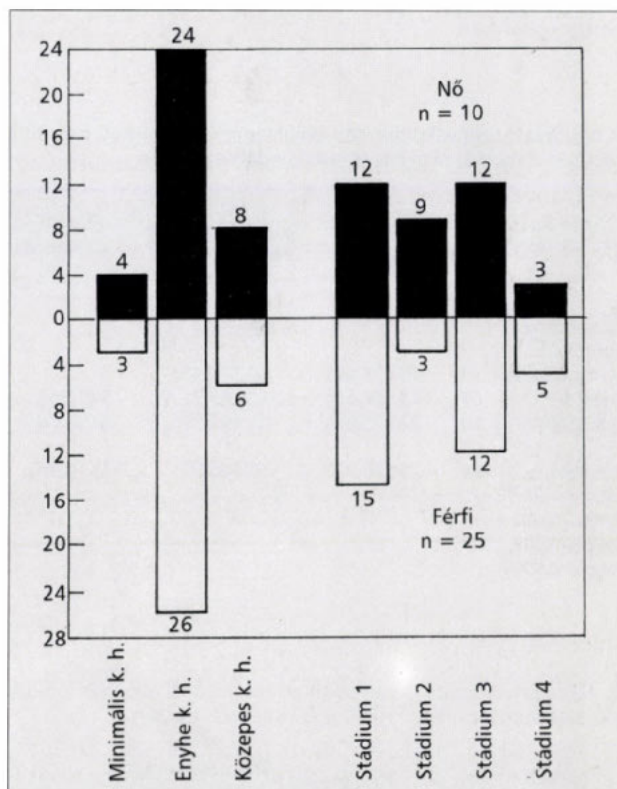
1. táblázat: A szöveti aktivitás (grade) és stádium (stage) alakulása krónikus C hepatitis kapcsán

Szöveti aktivitás (grade)	Eset-szám	Stádium (stage)			
		0/1 n(%)	2 n(%)	3 n(%)	4 n(%)
Krónikus hepatitisz minimális	14	14 (100)	–	–	–
enyhe	69	30 (43,47)	12 (17,39)	21 (30,43)	6 (8,69)
közepes	23	–	2 (8,69)	16 (69,56)	5 (21,73)
Összesen	106	44 (41,50)	14 (13,2)	37 (34,9)	11 (10,37)

Minimális aktivitású krónikus hepatitis valamennyi esetben (14 beteg) enyhe fokú fibrosissal jár, azaz a fibrosis mértéke 1. stádiumban van. A leggyakoribb diagnózis az enyhe aktivitású krónikus hepatitis 1. stádiumban (30 beteg, 43,47%) ugyanakkor a stádium vonatkozásában ebben a csoportban feltűnően magas arányú – az esetek csaknem 1/3-a – a 3. stádiumú fibrosis (21 beteg, 30,43%), sőt 6 beteg (8,69%) már 4. stádiumban volt.

A közepes fokú krónikus hepatitis csoportban 1. stádiumban lévő beteg egyáltalán nincs, a 2. stádiumban lévő betegek száma is alacsony (2 beteg, 8,69%), a 3. stádiumban lévő betegek száma a legmagasabb (16 beteg, 69,56%), a 4. stádiumú betegek aránya pedig tovább nő (5 beteg, 21,73%).

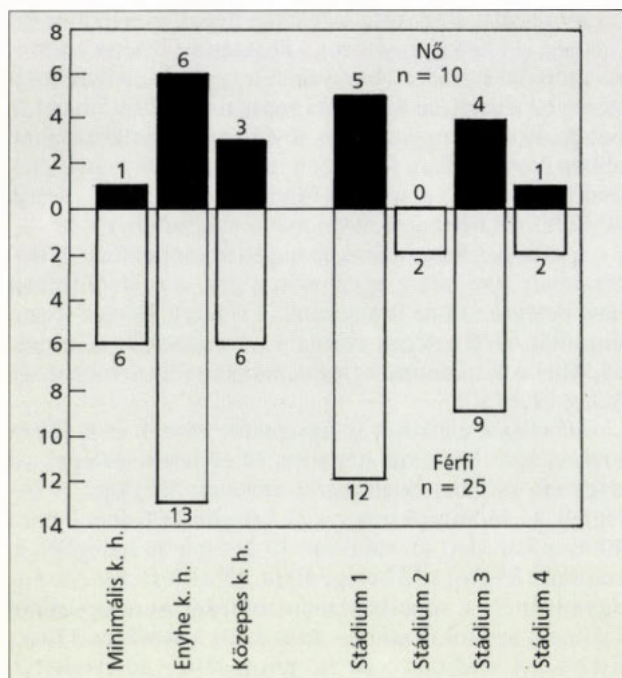
A betegek életkorát is figyelembe véve 3. és 4. stádiumban lévő krónikus hepatitis 40 év feletti betegeknél nagyobb számban találtunk (3. stádium: 24 beteg a 71 betegből, 4. stádium: 8 beteg a 71 betegből) (3. ábra), mint 40 éves kor alatt (3. stádium: 13 beteg a 35 betegből, 4. stádium: 3 beteg a 35 betegből) (4. ábra). A férfi/nő arány ugyanebben a vonatkozásban mindkét korcsoportban csaknem azonos (3. ábra – 40 év felett 3. stádium: 12 férfi/12 nő, 4. stádium: 5 férfi/3 nő; 4. ábra – 40 év alatt 3. stádium: 9 férfi/4 nő, 4. stádium: 2 férfi/1 nő).



3. ábra: Krónikus C hepatitis nem szerinti megoszlása a szöveti aktivitás (grade) és stádium vonatkozásában 40 év feletti betegcsoportban

Az egyes szöveti jellemzőket elemezve a következőket lehet megállapítani:

A lymphoid F/A 67 esetben (63,2%), hepaticus típusú epeútlasíó 13 esetben (12,26%), steatosis 75 esetben (70,75%) látszott, százalékos előfordulási gyakoriságuk a



4. ábra: Krónikus C hepatitis nem szerinti megoszlása a szöveti aktivitás (grade) és stádium vonatkozásában 40 év alatti betegcsoportban

2. táblázat: Leggyakoribb szöveti jellemzők krónikus C hepatitis kapcsán a szöveti aktivitás (grade) vonatkozásában

Szöveti aktivitás (grade)	Eset-szám	Steatosis n(%)	Lymphoid folliculus/aggregatum (F/A) n(%)	Epeút-elváltozás n(%)
Krónikus hepatitis				
minimális	14	10 (71,42)	1 (7,14)	-
enyhe	69	43 (62,31)	45 (65,2)	5 (7,24)
közepes	23	22 (95,65) ¹	21 (91,3) ³	8 (34,78) ²
Összesen	106	75 (70,75)	67 (63,2)	13 (12,26)

¹ = p < 0,01

² = p < 0,001

³ = p < 0,0001

3. táblázat: A steatosis mértékének és a szöveti aktivitás (grade) eloszlásának alakulása krónikus C hepatitis kapcsán

Szöveti aktivitás (grade)	Esetszám	Steatosis mértéke		
		enyhe n(%)	közepes n(%)	súlyos n(%)
Krónikus hepatitis				
minimális	14	10 (71,42)	-	-
enyhe	69	21 (30,43)	11 (15,94)	11 (15,94)
közepes	23	6 (26,09)	9 (39,13)	7 (30,43) ¹
Összesen	106	37 (34,90)	20 (18,86)	18 (16,98)

¹ = p < 0,01

hepatitis aktivitásának súlyosságával nőtt (2. táblázat). Az epeútleaesiót illetően azt találtuk, hogy 69 enyhe krónikus hepatitises betegből 5 esetben fordult elő epeútleaesió (7,24%), míg a 23 közepes krónikus hepatitises betegből 8 esetben találtunk epeút-elváltozást (34,78%) ($p < 0,001$). Lymphoid F/A-t a 69 enyhe krónikus hepatitis esetén 45 betegben (65,2%), a 23 közepes aktivitású hepatitises beteg kapcsán 21 esetben (91,3%) ($p < 0,0001$) lehetett kimutatni. Mindkét szöveti jellemző megjelenése szoros összefüggést mutatott a közepes fokú krónikus hepatitisssel, sőt, egymás között is szoros összefüggés látszott. A steatosis megjelenése és súlyossága (2. és 3. táblázat) statisztikailag ugyancsak összefüggésben volt a krónikus hepatitis aktivitásának súlyosságával ($p < 0,001$).

Megbeszélés

A krónikus C vírus hepatitis magas arányú (50–80%) krónikus lefolyása, a cirrhosishoz (20%) és hepatocellularis carcinomához (3–5%) vezető jelentős esetszám miatt lényeges a kórkép korai diagnózisa és a hatásos kezelés mielőbbi megkezdése.

A kórkép klinikailag nem ritkán tünetmentesen zajlik, ezeket a betegeket rendszerint véradás kapcsán szűrjük ki és biopsziás anyaguk vizsgálata alkalmával csupán 12%-ban látható ép szöveti kép (30). Meglepő, hogy ezen betegek között egyes szerzők 20%-os gyakorisággal találtak 4. stádiumot, azaz cirrhosist (8). További elgondolkodtató adat, hogy normális szérums ALT-szint mellett a betegek ugyancsak kb. 20%-ában található cirrhosis, sőt, a folyamat aktivitására utaló enyhe vagy közepesen aktív krónikus hepatitiszt is igazolhat a szövettani vizsgálat (31). Ezzel ellentétben mások éveken keresztül követték szerológiai pozitív (HCV-RNS) betegeiket, akik tünetmentesek voltak, és a szövettani vizsgálat sem igazolt májbetegséget (4, 23).

A szövettani kép anyagunkban – az irodalmi adatokhoz hasonlóan (1, 8, 14, 27) – az esetek többségében enyhe krónikus hepatitisnek felel meg, mely a fibrosis mértéke, azaz a kórkép szövettani stádiuma vonatkozásában is enyhe fokú, 1. stádiumnak bizonyult (4. táblázat).

4. táblázat: Krónikus C hepatitis főbb szöveti jellegzetességeinek előfordulási gyakorisága egyes tanulmányok adatai alapján

	Eset-szám	Steatosis n(%)	Lymphoid folliculus/aggregatum (F/A) n(%)	Epeút-elváltozás n(%)
Scheuer, 1992 (27)	54	29 (53,7)	42 (78)	12 (22,2)
Bach, 1992 (1)	50	36 (72)	24 (49)	45 (91)
Leftchowitch, 1993 (20)	161	111 (68,9)	76 (49,4)	49 (31,2)
Gordon, 1993 (17)	83	43 (51,8)	40 (48,2)	17 (20,5)
Czaja, 1993 (7)	21	11 (52,4)	16 (76,2)	12 (57,1)
Delladetsima, 1996 (8)	170	98 (57,6)	80 (47,1)	39 (22,9)
Saját, 1997	106	75 (70,75)	67 (63,2)	13 (12,26)

Vizsgálataink alapján – hasonlóan egyes közlemények eredményeihez (8, 31) – figyelemre méltó adat, hogy már enyhén és közepesen aktív hepatitis esetén is számolni lehet súlyos fokú fibrosissal és szerkezeti átépüléssel, azaz előrehaladott stádiummal.

Irodalmi adatok a betegek életkorát, a kórkép fennállásának időtartamát, valamint a vírus transzmisszió módját említik súlyosbító tényezőként a kórkép aktivitása szempontjából. A kórkép szövettani stádiumával összefüggésben az epidemiológiai adatokkal foglalkozó közlemények a betegek életkorával találtak szignifikáns összefüggést (8, 33, 34). Anyagunkban a 4. stádiumban lévő betegek életkorát magasabbnak találtuk, mint az 1. stádiumú betegeket, de ez a különbség nem volt szignifikáns. Az irodalomban általában férfi túlsúlyt emlegetnek (8, 30), mely anyagunkban nem tükröződik, feltehetően a nőket is ért egyéb hepatotoxicus agensek (anticoncipiens szedése, obesitas) szerepe miatt. Az életkor és a folyamat aktivitása közötti összefüggés a szervezet immunválasz készségének változásával, valamint nagy valószínűséggel a folyamat fennállási idejével hozható összefüggésbe (8, 33). Egyes közlemények adatai alapján az időtartam, mely súlyos aktivitású és szöveti stádiumú krónikus hepatitis kialakulásához vezet, változó. Mérsékelt aktivitású krónikus hepatitis súlyos aktivitású formává alakulásához legalább 10 éves, míg cirrhosis kialakulásához 10–15 éves fennállás a megbecsült időtartam (8, 10, 14, 23). Betegeink között a vizsgált időszakban még nem szerepel intravénás drogfogyasztás szövődményeként kialakult kórforma, mely a betegek átlagos életkorát a még fiatalabb korosztály felé tolja, illetve a krónikus hepatitis aktivitását a közlések alapján súlyosbítja (8, 22). Beteganyagunk jelentős része a vírusfertőzés módját tekintve iatrogenia következménye, hiszen a vérkészítmények révén fertőződtek műtéti beavatkozások kapcsán, illetve az egészségügyi személyzet tagjaként. A későbbiekben nagy valószínűséggel hazánkban is számolni kell az intravénás drogfogyasztás szövődményeivel jelentkező még fiatalabb korosztállyal.

A krónikus C vírus hepatitis egyes szöveti jellemzői különböző tanulmányok adatai alapján eltérő gyakorisággal fordulnak elő (1, 7, 8, 16, 17, 20, 27, 35, 36). Egyes szerzők a szöveti alapijelenségeknek változó jelentőséget tulajdonítanak. Például a lymphoid folliculusok jelenlétét a folyamatos progresszió jeleként értékelik (15, 20). Az epeutak érintettsége előrehaladott kórformát jelezhet (2). A portális lymphoid folliculusokban B- és T-lymphocyták, az „interface” hepatitis területén a CD8⁺ citotoxikus T-lymphocyták mutathatók ki (10, 13, 24). Az aktív sejthalál szerepének fontosságára utal, hogy a Fas/Apo1/CD95 expresszió fokozódik a krónikus hepatitis súlyosságával párhuzamosan (26).

A steatosis megítélése változó, egyesek a kórfolyamat korai jelének, a vírus direkt hepatotoxicus hatásaként kialakult eltérésnek tartják (3, 7) mások szerint nincs diagnosztikus jelentősége, kialakulását egyéb tényezők (obesitas, toxicus agens) is befolyásolják (12). Adatainkat más tanulmányok eredményeivel összevetve a steatosis és lymphoid F/A vonatkozásában hasonló megoszlást kaptunk, az epeútaesio előfordulása anyagunkban alacsonyabbnak bizonyult. A különbség magyarázatául szolgálhat, hogy saját és mások eredményei alapján (8) a

lymphoid F/A és epeútaesio a kórkép aktivitásának súlyosbodásával emelkedő tendenciát mutat. Tekintettel arra, hogy anyagunk súlyos krónikus hepatitist nem tartalmazott, a közepesen aktív krónikus hepatitis esetekre eső epeútaesio gyakorisága abszolút értékben már nem tekinthető alacsonynak.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy biopsziás anyagunkban az enyhe aktivitású krónikus hepatitis bizonyult a leggyakoribb kórformának, a fibrosis kiterjedtsége, azaz a folyamat stádiuma pedig 1. stádiumnak felelt meg. Másrésről viszont minimális és enyhe aktivitású krónikus hepatitis esetén is előfordult előrehaladott szöveti stádium, azaz jelentős fibrosis és szerkezeti átépülés. A krónikus C hepatitis jellemzői közül a portális lymphoid folliculus/aggregatum és epeútaesio a hepatitis aktivitásával mutattak korrelációt. Az ugyancsak jellemző és gyakori steatosis kialakulását nagy valószínűséggel egyéb tényezők (obesitas, toxicus agens stb.) is befolyásolják.

Eredményeink és az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy ajánlatosnak látszik tünetmentes szeropozitív egyének hepatológiai ellenőrzése, sőt a májbiopszia elvégzésének mérlegelése is, miután enyhe aktivitású folyamat mellett (a biokémiai paraméterek is erre utalnak, sőt a klinikust megtévesztve normális értéket is mutathatnak) a biopszia előrehaladott stádiumot igazolhat, már 40 év alatti betegeknél is. A lymphoid folliculusok/aggregatumok, valamint az epeútaesiók jelenléte a krónikus C hepatitis aktivitásával mutattak összefüggést, azaz prognosztikai jelként értékelhetők, míg a steatosis kialakulását egyéb patológiai tényezők is befolyásolhatják.

IRODALOM: 1. Bach, N., Thung, S. N., Schaffner, F.: The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: a comparative analysis. *Hepatology*, 1992, 15, 572–577. – 2. Banner, B. F., Allan, C., Smith, L. és mtsai: Effect of interferon therapy on bile duct inflammation in hepatitis C. *Virchows Arch.*, 1996, 428, 253–259. – 3. Barba, G., Harper, F., Harada, T. és mtsai: Hepatitis C virus core protein shows a cytoplasmic localisation and associates to cellular lipid storage droplets. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1997, 94, 1200–1205. – 4. Brillanti, S., Folli, M., Gaiani, S. és mtsai: Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet*, 1993, 341, 464–465. – 5. Brechot, C.: Hepatitis C virus 1b, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1997, 25, 772–774. – 6. Bruno, S., Silini, E., Crosignani, A. és mtsai: Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*, 1997, 25, 754–758. – 7. Czaja, A. J., Carpenter, H. A.: Sensitivity, specificity, and predictability of biopsy interpretations in chronic hepatitis. *Gastroenterology*, 1993, 105, 1824–1832. – 8. Delladetsima, J. K., Rassidakis, G., Tassopoulos, N. C. és mtsai: Histopathology of chronic hepatitis C in relation to epidemiological factors. *J. Hepatol.*, 1996, 24, 27–32. – 9. Desmet, V. J., Gerber, M., Hoofnagle, J. H. és mtsai: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology*, 1994, 19, 1513–1520. – 10. Dhillon, A. P., Dusheiko, G. M.: Pathology of hepatitis C virus infection. *Histopathology*, 1995, 26, 297–309. – 11. Edamoto, Y., Tani, M., Kurata, T. és mtsai: Hepatitis C and B virus infections in hepatocellular carcinoma. Analysis of direct detection of viral genome in paraffin embedded tissues. *Cancer*, 1996, 77, 1787–1791. – 12. Fiore, G., Ferra, G., Napoli, N. és mtsai: Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 1996, 8, 125–129. – 13. Freni, M. A., Artuso, D., Gerken, G. és mtsai: Focal lymphocytic aggregates in chronic hepatitis C: occurrence, immunohistochemical characterization, and relation to markers of autoimmunity. *Hepatology*, 1995, 22, 389–394. – 14. Genesca,

J., Esteban, J. I., Alter, H.: Blood-borne non-A, non-B hepatitis C. *Semin. Liver Dis.*, 1991, 11, 147-164. – 15. Goldstein, N. S., Knodell, V. P., Gordon, S. C.: Histologic spectrum of cryptogenic chronic liver disease and comparison with chronic autoimmune and chronic type C hepatitis. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1995, 104, 567-569. – 16. Goodman, Z. D., Ishak, K. G.: Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin. Liver Dis.*, 1995, 15, 70-80. – 17. Gordon, S. C., Elloway, R. S., Long, J. C. és mtsai: The pathology of hepatitis C as function of mode of transmission: blood transfusion vs intravenous drug use. *Hepatology*, 1993, 18, 1338-1343. – 18. Knodell, R. G., Ishak, K. G., Black, W. C. és mtsai: Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1981, 1, 431-435. – 19. Lam, N. P., DeGuzman, L. J., Pitak, D. és mtsai: Clinical and histologic predictors of response to interferon- α in patients with chronic hepatitis C viral infection. *Dig. Dis. Sci.*, 1994, 39, 2660-2664. – 20. Lefkowitz, J. H., Schiff, E. R., Davis, G. R. és mtsai: Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: a multicenter comparative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 1993, 104, 595-603. – 21. McCormick, S. E., Zachary, M. D., Goodman, M. D. és mtsai: Evaluation of liver histology, ALT elevation, and HCV RNA titer in patients with chronic hepatitis C. *Am. J. Gastroenterol.*, 1996, 91, 1516-1522. – 22. Mihm, S., Fayyazi, A., Hartmann, H., Ramadori, G.: Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology*, 1997, 25, 735-739. – 23. Morales, T. G., Sampliner, R. E., Bhattacharyya, A. és mtsai: Liver histology in anti-HCV-positive persons with normal or minimally elevated aminotransferases. *J. Clin. Gastroenterol.*, 1995, 21, 304-305. – 24. Mosnier, J.-F., Degott, C., Marcellin, P. és mtsai: The intra-portal lymphoid nodule and its environment in chronic active hepatitis C: An immunohistochemical study. *Hepatology*, 1993,

17, 366-371. – 25. Poulsen, H., Christoffersen, P.: Abnormale bile duct epithelium in liver biopsies with histological signs of viral hepatitis. *Acta path. microbiol. scand.*, 1969, 76, 383-390. – 26. Schaff, Zs., Lotz, G., Schulte-Hermann, R.: Pathogenesis and apoptosis in viral hepatitis. *Antiviral Therapy*, 1996, 1 (Suppl. 3), 25-32. – 27. Scheuer, P. J., Ashrafzadeh, P., Sherlock, S. és mtsai: The pathology of hepatitis C. *Hepatology*, 1992, 15, 567-571. – 28. Shimotohno, K.: Hepatitis C virus as a causative agent of hepatocellular carcinoma. *Intervirolgy*, 1995, 38, 162-169. – 29. Silini, E., Bottelli, R., Asti, M. és mtsai: Hepatitis C virus genotypes and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a case-control study. *Gastroenterology*, 1996, 111, 199-205. – 30. Sipos, J.: B és C vírushepatitis histopathogenesis. *Infektológia és klinikai mikrobiológia*, 1996, 3, 75-83. – 31. Stanley, A. J., Haydon, G. H., Piris, J. és mtsai: Assessment of liver histology in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *J. Gastroenterol. and Hepatol.*, 1996, 8, 869-872. – 32. Takada, A., Tsutsumi, M., Zhang, S.-C. és mtsai: Relationship between hepatocellular carcinoma and subtypes of hepatitis C virus: a nationwide analysis. *Gastroenterol. Hepatol.*, 1996, 11, 166-169. – 33. Tremolada, F., Casarin, C., Alberti, A. és mtsai: Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J. Hepatol.*, 1992, 16, 273-281. – 34. Tsai, J. F., Jeng, J. E., Ho, M. S. és mtsai: Serum alanine aminotransferase level in relation to hepatitis B and C virus infections among blood donors. *Liver*, 1997, 17, 24-29. – 35. Yano, M., Kumada, H., Kage, M. és mtsai: The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1996, 23, 1334-1340. – 36. Wong, V. S., Wight, D. G. D., Palmer, C. L. és mtsai: Fibrosis and other histological features in chronic hepatitis C virus infection: a statistical model. *J. Clin. Pathol.*, 1996, 49, 465-469.

(Jármay Katalin dr., Szeged, Pf. 469. 6701)

Az RDL Magyarország Kft.

– a legnagyobb nemzetközi háttérrel rendelkező
gyógyszeripari munkaerő-közvetítő cég – folyamatosan több
álláslehetőséggel várja a frissen végzett és néhány éves
tapasztalattal rendelkező

ORVOSOKAT, GYÓGYSZERÉSZEKET ÉS FOGORVOSOKAT,

orvoslátogatói, patikálátogatói munkakörbe,
az ország egész területén.

Nem kell több helyen pályáznia, mi a kívánságának megfelelő
cégekhez közvetítjük. A legtöbb gyógyszergyárral
kapcsolatban álló RDL rugalmas, személyre szabott
szolgáltatással várja Önt.

Önéletrajzát, melyet maximális diszkrécióval kezelünk,
a következő címre küldje:

1027 Budapest, Horvát u. 14-24.,
Pál Attila részére

Ingyenes zöldszám: 06-80-200-510

Telefon: 214-0657, fax: 214-0658.

e-mail: rdlhun@mail.mata.hu

Üdonság! Már internetes honlapunkon is lehet jelentkezni:
www.mata.hu/uzlet/rdlhun vagy www.tiszaret.hu/szefbe.

Töltsd ki játékos tesztünket is!

RDL Magyarország Kft., tulajdonosa a 7000
munkatársat foglalkoztató angol Rapid
Deployment Limited Group.

Nagy-Britannia - USA - Magyarország - Franciaország



Teljes körű
pénzügyi
és befektetési
tanácsadás,
értékpapír-
kereskedelem

1052 Budapest V. ker., Aranykéz u. 3., 1. em. 1.
Telefon/fax: 318-5518

A nagy thrombocytaszámmal járó kórképek elkülönítése az O'Brien-féle filter-teszt segítségével

Rejtő László dr., Schlamadinger Ágota dr., László Pál dr., Kiss Attila dr., Telek Béla dr. és Boda Zoltán dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A myeloproliferatív betegségekben észlelhető thrombocytosisok elkülönítése a reaktív vagy szekunder thrombocytosisoktól időnként komoly differenciál diagnosztikai gondot okoz. A primer és szekunder thrombocytosisok elkülönítésében felhasználhatók a thrombocyta-funkciós tesztek is. Magunk, a hazánkban még kevésbé ismert O'Brien-féle filter-tesztet vizsgáltuk az elsődleges és másodlagos thrombocytosisok elkülönítésében: 53 myeloproliferatív betegségben szenvedő primer, valamint 21, egyéb kórképhez társuló, szekunder thrombocytosisos beteget vizsgáltunk. Antikoagulánsként heparint használva az O'Brien-féle filter-teszt szenzitivitása 75%-nak, specificitása 85,7%-nak bizonyult. Alvadásában citráttal gátolt vérminták esetén szenzitivitása 100%, specificitása 83,3% volt. Eddigi vizsgálataink alapján az O'Brien-féle filter-teszt hasznos a nagy ($400 \times 10^9/L$ feletti) thrombocytaszámmal járó állapotok elkülönítő diagnosztikájában. Normális eredmények esetén elsősorban a reaktív thrombocytosisok ismert okait célszerű keresni, míg kóros eredmények esetén a beteg haematológiai kivizsgálása is indokolt.

Kulcsszavak: O'Brien-féle filter-teszt, primaer, secundaer, thrombocytosis

High shear induced platelet activation (O'Brien's filter test) in differentiation of disorders associated with thrombocytosis. In the differential diagnosis of primary and secondary thrombocytosis, platelet function test can be used. We have examined the possible role of O'Brien's filter test in the differentiation of primary and secondary thrombocytosis in 53 patients with myeloproliferative diseases with primary thrombocytosis and in 21 patients with other disorders complicated by secondary thrombocytosis. By using heparin as an anticoagulant, the sensitivity of O'Brien's filter test proved to be 75%, and its specificity was 85.7%. In blood samples anticoagulated with citrate, the sensitivity was 100% and specificity 83.3%. Based on these studies we suggest the use of O'Brien's filterometer as a screening test in the differential diagnosis in patients with elevated ($> 400 \times 10^9/L$) platelet count. In case of normal results, the causes of reactive thrombocytosis should be cleared first, while with pathologic results, haematological examination of the patients should be performed.

Key words: O'Brien's filter test, primary, secondary, thrombocytosis

Krónikus myeloproliferatív betegségben (KMB) [krónikus myeloid leukaemia (CML), polycythaemia rubra vera (PRV), myelofibrosis, essentialis thrombocythaemia (ET)] viszonylag gyakran észlelhető kórosan nagy ($400 G/L$ feletti) thrombocytaszám (*primer thrombocytosis*), amely ET-ben a betegség lényegét képezi (5, 10, 14). A thrombocyták mennyiségi, s igen gyakran minőségi zavarai nem ritkán okoznak vérzéses vagy thrombotikus komplikációkat (3, 10, 12). Myeloproliferatív betegségektől függetlenül, más állapotokhoz társulva – másodlagosan – is előfordul thrombocytosis (pl. infekciókban, krónikus gyulladásos betegségekben, vashiányban, rosszindulatú betegségekben, splenectomia után) (10), ekkor beszélünk *reaktív*, vagy *szekunder thrombocytosis*ról.

Rövidítések: vWf Ag = von Willebrand antigén; RT = reaktív thrombocytosis; R-I = az első öt másodperc során észlelt thrombocyta-retenció; R-II = a 20. és 40. másodperc között észlelt thrombocyta-retenció; KMB = krónikus myeloproliferatív betegség; CML = krónikus myeloid leukaemia; PRV = polycythaemia rubra vera; ET = essentialis thrombocythaemia; ADR = adrenalin; ADP = adenosin-difoszfát; COLL = kollagén; RM = ristomycin; AA = arachidonsav; G = globális teszt; Thr = thrombocyta; MP = myeloproliferatív.

A primer és szekunder thrombocytosisok elkülönítése sokszor nem könnyű. Többfajta laboratóriumi vizsgálat ismeretes (pl. vvs. süllyedés, thrombocyta-aggregatio, fibrinogén, interleukin 1 és 6, C-reaktív protein, von Willebrand-antigénszintek), amelyek segítséget jelenthetnek e két, alapvetően különböző állapot elkülönítésében (4, 10, 14). Az eddig ismert, s könnyen elvégezhető tesztek azonban nem kellően szenzitívek.

Dolgozatunkban az O'Brien-féle filterométerrel szerzett tapasztalatainkat, s a primer és szekunder thrombocytosisok elkülönítésében várható értékét ismertettük.

Betegek és módszerek

Betegek

53 MB-ben szenvedő beteget (CML: 5; ET: 33; PRV: 12; pontosan nem klasszifikálható myeloproliferatív szindróma: 3) vizsgáltunk. A diagnózis a használatos, s nemzetközileg elfogadott diagnosztikus és laboratóriumi kritériumokon alapult (5–7, 13). Reaktív thrombocytosis 21 betegnél észleltünk. Egyes betegeknél pl. malignus tumor, vashiány vagy gyulladásos bélbetegség állt a nagy thrombocytaszám hátterében. Több beteg esetében a thrombocytosis oka nem vált ismertté, de a nagy thrombocytaszám spontán rendeződése, s az ép haematopoesis igazoló csontvelő-kép bizonyította a reverzibilis thrombocytosis reaktív voltát.

1. táblázat: Myeloproliferatív betegségekben és reaktív thrombocytosisokban kapott kóros eredmények

	Myeloproliferatív betegségek		Reaktív thrombocytosisok	
	heparin (n = 52) (%)	citrát (n = 35) (%)	heparin (n = 21) (%)	citrát (n = 18) (%)
Záró cseppszám	21 (40,4)	24 (68,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
R-I	36 (69,2)	31 (88,6)	5 (23,8)	4 (22,2)
R-II	39 (75,0)	35 (100,0)	3 (14,3)	3 (16,7)
Záró cseppszám + R-I	41 (78,8)	31 (88,6)	5 (23,8)	4 (22,2)
R-I + R-II	46 (88,5)	35 (100,0)	7 (33,3)	5 (27,8)
G	46 (88,5)	35 (100,0)	7 (33,3)	5 (27,8)

R-I: az első öt másodperc során észlelt thrombocyta-retenció; R-II: a 20. és a 40. másodperc között észlelt thrombocyta-retenció; G: globális teszt (záró cseppszám + R-I + R-II)

Módszerek

Vérvételekor a korábbi leírásnak megfelelően (11), a véralvadási vizsgálatoknál megszokott módon, 3,8%-os nátrium-citrát oldat, valamint Na-heparin volt az alvadésgátló.

A thrombocyta-számlálást korábban fáziskontraszt-mikroszkóp segítségével, Fischer és Germer ajánlása szerint, az utóbbi időben sejtszámláló automata segítségével végeztük.

A vérzési időt Ivy módszerével, Simplate-II alkalmazásával vizsgáltuk.

A thrombocyta-aggregatio vizsgálatokat adrenalin (ADR), adenosin-difoszfáttal (ADP), kollagénnel (COLL), ristomycin (RM; AGGRISTIN) és arachidonsavval (AA) a korábbi leírásnak megfelelően végeztük (11).

A Willebrand-fehérje (vWF:Ag) vizsgálatát Zimmermann módszerével végeztük (15, 16).

A „shear-dependens” thrombocyta-aggregatio vizsgálatára az O'Brien-féle filterométer segítségével került sor. A részleteket illetően korábbi közleményekre is utalunk (1, 2, 8, 9). Röviden: heparinnal és citráttal alvadésgátlott teljes vért áramoltatunk át egy filteren 40 Hgmm nyomással. A képződő aggregátumok a filter pórusait elzárják. A mérés előtt, a mérés 0–5. másodperce között és a mérés 20–40. másodperce közötti cseppeket összegyűjtve thrombocyta-számlálást végeztünk.

Jellemzők:

– záró cseppszám: az a cseppszám, amelyet követően öt másodperc alatt legfeljebb egy csepp vér halad át a filteren. (Egészséges kontroll személyek heparinnal, ill. citráttal antikoagulált vérmintái esetén a záró cseppszám $21,9 \pm 6,2$; ill. $27,4 \pm 8,6$ volt).

– thrombocyta-retenció (R): az első 5 másodperc során ill. a 20–40. másodperc között (R-II) felfogott cseppekben levő thrombocyták számából és a kiindulási thrombocytaszámból kalkuláljuk. (Az R-I normálértéke heparint, ill. citrátot alkalmazva: $71 \pm 7,3\%$, ill. $69,1 \pm 7,3\%$; az R-II normálértéke $94,9 \pm 4,7\%$, ill. $92,9 \pm 6,6\%$ volt). (Az értékeket az átlag \pm S. E-ben S. D. fejeztük ki.) A filter „túl korai” záródását, valamint a fokozott thrombocytaretenciót nem tekintettük kórosnak, a vérlemezkék fokozott aktivitásának jeleként értékeltük.

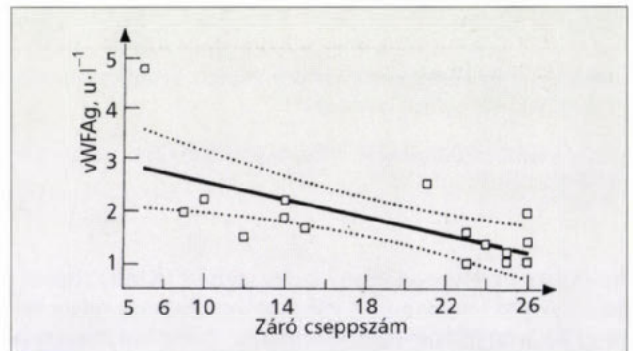
Eredmények

A KMB-ben szenvedő 53 beteg közül 52 esetében került sor heparinnal, 35-ben pedig citráttal antikoagulált teljes vér vizsgálatára (1. táblázat). Antikoagulánsként heparint alkalmazva a záró cseppszám 21, az R-I 36, az R-II 39 esetben volt kóros. A záró cseppszám és az R-I, vagy az R-I + R-II kombinációjával még nagyobb arányban (41, ill. 46 esetben) észleltünk kóros értékeket. A G (amely szintén 46 beteg esetében volt kóros) a globális teszt rövidítése, amelyet akkor tekintettünk kórosnak, ha a záró cseppszám, az R-I, vagy R-II közül bármelyik kórosnak bizonyult. Citráttal antikoagulált vérmintáink vizsgálatakor a záró cseppszám + R-I 31, az R-I + R-II 35, a G szintén 35 esetben bizonyult kórosnak.

A reaktív thrombocytosisos csoportban 21 heparinos, 18 citrátos vizsgálat volt (1. táblázat). Heparin alkalmazásakor a záró cseppszám minden esetben a normális tartományba esett, míg az R-I 5, az R-II 3, a záró cseppszám + R-I 5, az R-I + R-II 7, a G szintén 7 alkalommal volt álpozitív. A 18 citrátos vizsgálat közül a záró cseppszám egy esetben sem, míg az R-I 4, az R-II 3, a záró cseppszám + R-I 4, az R-I + R-II 5, a G szintén 5 esetben bizonyult álpozitívnak.

A vérzési időt a MP betegségekben csupán a betegek 13%-ában találtuk kórosnak.

A thr-aggregatio 86%-ban volt kóros ADR alkalmazásakor, 64%-ban ha ADP-t alkalmaztunk aggregáló szernek. COLL, AA és RM alkalmazásakor kisebb (36, 23 és 28) százalékban észleltünk csökkent thrombocyta-aggregációt.

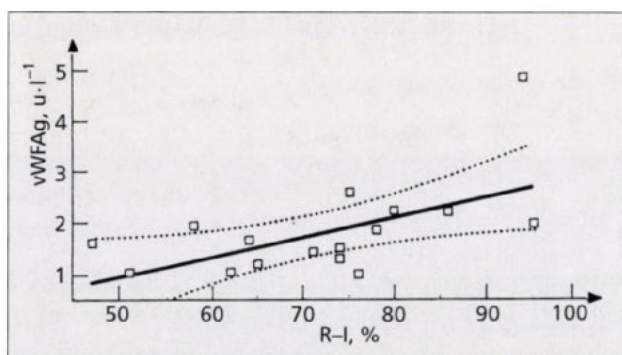


1. ábra: A záró cseppszám – vWF:Ag közötti összefüggés RT-ben (citrát)

A thr-szám, a záró cseppszám, az I. és II. retenció és a vWF:Ag közötti korreláció analízis során nem találtunk összefüggést a thr-szám és a vWF:Ag szintek között sem a KMB-esetekben, sem a reaktív thrombocytosisokban. Szignifikáns korrelációt észleltünk a záró cseppszám és a vWF:Ag-szintek között a reaktív thrombocytosisokban a heparinos módszerrel ($p = 0,016$), amely összefüggés még szembetűnőbb, ha citrátot alkalmaztunk antikoagulánsként ($p = 0,0048$) (1. ábra). Nem volt összefüggés viszont e két érték között a KMB-eseteiben ($p = 0,28$ és $p = 0,24$). Az R-I és vWF:Ag közötti összefüggések vizsgálata során szignifikáns összefüggést kaptunk a myeloproliferatívbetegségekben a heparinos módszerrel ($p = 0,047$), amely összefüggés nem eléggé vagy gyengén volt csak szignifikáns reaktív thrombocytosisokban ($p = 0,064$). A myeloproliferatív betegségek kimutatására

2. táblázat: Az egyes részeredmények statisztikai jellemzése

	Záró cseppszám		R-I		R-II		Globális	
	heparin	citrát	heparin	citrát	heparin	citrát	heparin	citrát
Szenzitivitás (%)	40,4	68,5	69,3	88,5	75,0	100,0	88,4	100,0
Specificitás (%)	100,0	100,0	76,2	77,7	85,7	83,3	66,6	72,2
Fals negatív (%)	59,6	31,5	30,7	11,5	25,0	0,0	11,6	0,0
Fals pozitív (%)	0,0	0,0	23,8	22,3	14,3	16,7	33,4	27,8



2. ábra: Az R-I – vWFag közötti összefüggés RT-ben (citrát)

érzékenyebb citrátos módszerrel ennek az ellenkezőjét kaptuk, a korreláció csak reaktív thrombocytosisokban volt szignifikáns ($p = 0,017$ vs. $0,64$) (2. ábra). Nem találtunk összefüggést az R-II és az antigénszintek között egyik csoportban sem, akár a heparinos, akár a citrátos módszert alkalmaztuk.

Megbeszélés

Ismert, hogy myeloproliferatív betegségekben a thrombocyta mennyiségi zavarai mellett sok esetben szerzett thrombocyta működészavarok is megfigyelhetők (4, 10, 14), melyek adott esetben segítséget jelenthetnek a helyes diagnózis felállításában.

Az irodalomból különféle laboratóriumi vizsgálatok ismeretesei, amelyek megkönnyíthetik a primer és szekunder thrombocytosisok elkülönítését (4, 10, 14), kelően megbízható, és szűrővizsgálati tesztként is alkalmazható módszer azonban nem szerepel az ajánlások között.

Ezen tanulmányban egyidőben vizsgáltunk különféle haemostasis jellemzőket. A vérzési időt a legtöbb esetben a normális tartományon belül észleltük, vizsgálata nem jelentett segítséget a thrombocytosisok elkülönítésében.

A myeloproliferatív betegségekben észlelhető thrombocyta-aggregációs eltérések ma már ismert adatoknak tekinthetők (11). Magunk az ADR- és ADP-indukálta aggregatio hiányát észleltük leggyakrabban. A COLL, RM és AA indukálta aggregációs vizsgálatok csak kis százalékban voltak kórosak, kevésbé érzékenyek a MP betegségekre.

A filter-tesztrel szerzett legfontosabb tapasztalatainkat a 2. táblázatban foglaltuk össze. Látható, hogy a citrátos módszer minden esetben szenzitívebb a heparinosnál. Az R-II, a citrátos minták vizsgálata esetén a teszt

100%-os szenzitivitású és 83,3%-os a specificitása, azaz megbízhatóan jelzi a MP-betegségeket, nem találtunk tévesen negatív eseteket, s a hamis pozitív esetek aránya is elfogadható, csupán 16,7%.

Következtetések

1. Eredményeink szerint elsősorban a citrátos minták R-II értékeit célszerű figyelembe venni. A záró cseppszám és az R-I kevésbé szenzitív. Ha valamely részeredmény-záró cseppszám, R-I, R-II, pozitivitása esetén a tesztet globálisan kórosnak minősítjük, csökken a vizsgálat specificitása, azaz nő az álpozitív betegek aránya.

2. A citrátos módszert 35, nagy thrombocytaszámmal járó myeloproliferatív kórképben szenvedő betegünk esetében alkalmazva minden esetben kóros eredményeket kaptunk. A heparinos módszer kevésbé szenzitív.

3. Az O'Brien-féle filterométer szűrővizsgálati teszt-ként való alkalmazása segíti a nagy thrombocytaszámmal járó állapotok differenciáldiagnosztikáját. Normális eredmények esetén inkább a reaktív thrombocytosisok ismert okait célszerű tisztázni. Kóros eredmény (R-II) részletes haematologiai kivizsgálást tesz szükségessé.

4. A vérlemezkékre gyakorolt nyírási erők a thrombocyta-membrán GP IIb/IIIa expresszióját idézik elő, amely vWF-jelenlétében thrombocyta-aggregációt eredményez. Logikusnak tűnik, hogy a filter-teszt során észlelt eltérések oka (legalábbis részben) a nem megfelelő GP IIb/IIIa – vWF kapcsolat lehet, amely elképzelést a megfigyelt jelzett vizsgálatok statisztikai eredményei is támogatják. Felvethető tehát, hogy MP-betegségekben az észlelt eltérések, a kóros filter-teszt értékek hátterében a thrombocytamembrán GP IIb/IIIa szerzett defektusa állhat.

IRODALOM: 1. Boda Z., Rák K.: A „Shear-stress” okozta thrombocyta-adhézió és -aggregáció in vitro vizsgálata az O'Brien-féle filter-tesztben. *Magy. Belorv. Arch.*, 1994, 6, 433–439. – 2. Boda Z., Tornai I., Rák K.: Studies of the platelet filter test (shear dependent platelet aggregation) in patients with uncommon haemorrhagic disorders. *Blood Coag. Fibrinol.*, 1996, 7, 162–164. – 3. Kwong, Y. L., Liang, R. H. S., Chiu, E. K. W. és mtsai: Essential thrombocythemia: A retrospective analysis of 39 cases. *Am. J. Hematol.*, 1995, 49, 39–42. – 4. Messinezy, M., Westwood, N., Sawyer, B. és mtsai: Primary thrombocythaemia: a composite approach to diagnosis. *Clin. Lab. Haemat.*, 1994, 16, 139–148. – 5. Murphy, S., Iland, H., Rosenthal, D. S. és mtsai: Essential thrombocythemia: an interim report from the polycythemia vera study group. *Sem. Hematol.*, 1986, 23, 177–182. – 6. Murphy, S., Peterson, P., Iland, H. és mtsai: Experience of the polycythemia vera study group with essential thrombocythemia: a final report on diagnostic criteria, survival, and leukemic transition by treatment. *Sem. Hematol.*, 1997, 34, 29–39. – 7. Nowell, P. C., Hungerford, D. A.:

A minute chromosome in human granulocytic leukemia. Science, 1960, 132, 1497–1499. – 8. O'Brien, J. R., Salmon, G. P.: Shear stress activation of platelet glycoprotein IIb/IIIa plus von Willebrand factor causes aggregation: filter blockage and the long bleeding time in von Willebrand's disease. Blood, 1987, 70, 1354–1361. – 9. O'Brien, J. R.: Shear induced platelet aggregation. Lancet, 1990, 335, 711–713. – 10. Péterfy M.: Myeloproliferativ thrombocytosis, esszenciális thrombocythaemia. Magy. Belorv. Arch., 1996, 49, 275–278. – 11. Pfliegler, G., Boda, Z., Udvardy, M. és mtsai: Platelet function studies in myeloproliferative disorders. Folia Haemat., 1986, 113, 655–662. – 12. Randi, M. L., Stocco, F., Rossi, C. L. és mtsai: Thrombosis and haemorrhage in thrombocytosis. Evaluation of a large cohort of patients (357 cases). J. Med., 1991, 22, 213–223. – 13. Rowley, J. D.: A new consistent chromosome

abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature, 1973, 243, 290–293. – 14. Zahavi, J., Zahavi, M., Firsteter, E. és mtsai: An abnormal pattern of multiple platelet function abnormalities and increased thromboxane generation in patients with primary thrombocytosis and thrombotic complications. Eur. J. Haematol., 1991, 47, 326–332. – 15. Zimmerman, T. S., Ratnoff, O. D., Powel, A. E.: Immunologic differentiation of classic hemophilia (factor VIII deficiency) and von Willebrand's disease. J. Clin. Invest., 1971, 50, 244–254. – 16. Zimmerman, T. S., Roberts, J., Edgington, T. S.: Factor VIII related antigen: multiple molecular forms in human plasma. Proc. Natl. Acad. Sci., 1975, 72, 5121–5125.

(Rejtő László dr., Debrecen, Nagyerdei krt. 98. 4012.)

Tisztelt Olvasó!

Az előző számban már tájékoztattam arról, hogy milyen változások történtek a **Springer Hungarica Kiadónál** az elmúlt hónapokban. Engedje meg, hogy most a beígért **rendkívüli vásárlási akció** részleteit adjam közre.

Ismerve az egészségügy és az abban dolgozók szűkös anyagi helyzetét, a kiadó vezetősége úgy döntött, hogy a képzés és továbbképzés támogatásaként, valamint az orvosi könyvtárak állománybővítésének megkönnyítésére **kedvezményes vásárlási lehetőséget** biztosít minden érdeklődő számára. **1998. szeptember 1. és október 31. között** a kiadó **Budapest IV., Csányi László utca 36. sz. alatti raktárában, munkanapokon 8 és 18 óra között**. Az akcióba bevonja a kiadó eddig megjelent és még kapható valamennyi kötetét, természetesen beleértve az ez évi új kiadványokat is.

A meglévő könyvekből, témakörök szerinti csoportosításban, különböző csomagokat állítottak össze munkatársaim, s ezeket igen kedvező fizetési feltételekkel, **rendkívüli árengedménnyel** kínáljuk.

Intézményi vásárlóinkat azzal is segíteni kívánjuk, hogy a korábbi gyakorlattól eltérően 60 napos fizetési határidőt biztosítunk számukra. Egyedi megállapodások alapján, szükség esetén, lehetőséget látunk részletfizetésre is. Ezt kizárólag közületeknek nyújtjuk, egyéni vásárlóinkat nem illeti meg.

Az igen kedvező áron kívül extra kedvezményt is adunk; korábbi kiadású, ám még mindig aktuális könyveinkből szabadon választhatnak partnereink, az alábbiak szerint:

20 000 Ft-ig történő vásárlás esetén a felkínált könyvekből	2 db-ot,
20 001–40 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	5 db-ot,
40 001–70 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	10 db-ot,
70 001–100 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	15 db-ot,
100 001 Ft felett tízezerként újabb	1–1 db-ot.

Kedves Olvasó! Felhívom szíves figyelmét arra, hogy a felsorolt kedvezmények kizárólag a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetében és a jelenlegi készletek erejéig érvényesek, továbbá – például az Orvosi Hetilap előfizetőit megillető illetve kongresszusi – árengedményekkel nem vonhatók össze. Szeretném azt is hangsúlyozni, hogy a megadott határidőn túl beérkező megrendelések már csak az eredeti bolti áron teljesíthetők. A kiadó fenntartja magának a jogot, hogy a megadott akció ideje alatt a kedvezménybe bevont könyvek kínálatán és árán változtasson.

Az ajánlatokat a kiadó az Orvosi Hetilap hasábjain folyamatosan megjelenteti. További felvilágosítással a kereskedelmi és a marketing osztály dolgozói szívesen állnak az érdeklődők rendelkezésére a 370-0599 és a 370-0626 telefonon.

Bízom abban, hogy kínálatunk valamennyi partnerünket meggyőzi arról, hogy most valóban egy rendkívüli ajánlattal szeretnénk munkájukat segíteni.



Springer

Tisztelettel:
Tasnádi Zoltán
a Springer Hungarica Kiadó
ügyvezető igazgatója

A hypertrophiás cardiomyopathia klinikai és molekuláris genetikája

Sepp Róbert dr. és Csanády Miklós dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Csanády Miklós dr.)

A legutóbbi évek molekuláris genetikai kutatásai hét gén, a β -miozin nehéz lánc, troponin T, α -tropomioszin, miozinkötő C fehérje, esszenciális miozin könnyű lánc, regulatorikus miozin könnyű lánc és troponin I gének mutációit fedezték fel a hypertrophiás cardiomyopathia hátterében. A mutációk a fenti gének evolúció során megőrzött, kritikus pozícióiban lévő nukleotidjait érintik, s az érintett fehérje vitális funkcióit károsítják. Mivel mind a hét gén a szívizom sarcomerjének felépítésében részt vevő proteint kódol, a hypertrophiás cardiomyopathiát jelen tudásunk szerint a sarcomer betegségének tekinthetjük. Adatok utalnak arra, hogy bizonyos mutációk „malignus” klinikai képpel, hamar kifejlődő, súlyos tünetekkel és a hirtelen szívhalál kifejezett kockázatával járnak, míg más mutációk kedvezőbb prognózisúak. Az is bizonyos, hogy a betegség alapjául szolgáló mutáción kívül más faktorok, köztük modifikátor gének is meghatározzák a hypertrophiás cardiomyopathia klinikai megjelenését. A genetikai ismereteknek már napjainkban is számos klinikai vontkozása ismert, és a mutációhordozó betegek vizsgálata alapján a hypertrophiás cardiomyopathia klinikai kritériumait is redefiniálták. A jövő kihívásai közé a genetikai rutindiagnosztika és az esetleges génterápia kifejlesztése tartozik.

Kulcsszavak: hypertrophiás cardiomyopathia, molekuláris genetikai, génmutáció

Clinical and molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. Recent developments in molecular genetics have allowed to identify mutations in seven genes coding the β myosin heavy chain, troponin T, α tropomyosin, myosin binding protein C, essential and regulatory myosin light chains and troponin I causing hypertrophic cardiomyopathy. These mutations affect critical, evolutionary conserved nucleotides of these genes and influence vital functions of the encoded proteins. As all seven genes encodes sarcomeric proteins in the heart muscle, hypertrophic cardiomyopathy is regarded these days as a disease of the sarcomer. Recent data indicate that some mutations are associated with “malignant” clinical picture, with rapidly developing, severe symptoms of the disease and increased risk of sudden cardiac death while other mutations bear a more favourable prognosis. Apart of the disease causing mutation other factors, including disease modifier genes, are likely to make an impact on the clinical appearance of hypertrophic cardiomyopathy. The knowledge provided by molecular genetics influences the clinical management of the disease even today and based on the investigation of mutation carrying patients new diagnostic criteria was proposed for hypertrophic cardiomyopathy. The challenge for the future is the establishment of routine genetic diagnostics and the development of possible gene therapy.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, molecular genetics, gene mutations

1958-ban jelent meg a British Heart Journalban az a publikáció, melyben Donald Teare hirtelen szívhalált halt nyolc fiatal kórboncolásánál észlelt aszimmetrikus szív-hypertrophiáról számolt be (39). Egy lábjegyzetben megjegyezte, hogy egyikük testvére szintén hirtelen szívhalálban hunyt el, s az érintett családról egy két évvel később közölt tanulmány további hat beteget talált a vérrokonok között (17). Ma már tudjuk, hogy a család betegségét – melyet hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) néven jegyez az orvostudomány – egy pontmutáció okozta a béta-miozin nehéz lánc fehérjét kódoló gén 14-es exonjában (47), mely egyike a HCM-et okozó gén-mutációknak.

Fentiek jól példázzák azt a hatalmas fejlődést, melyen keresztül a molekuláris genetikai és ezen belül a cardiovascularis genetikai átment. A legújabb eredmények teljesen átformálták egyes kardiológiai betegségekről vallott felfogásunkat, s megjósolható, hogy a nem is

olyan távoli jövőben ezen új ismeretek a közvetlen klinikai gyakorlatban is mindennapi alkalmazást nyernek. A legutóbbi évtized molekuláris genetikai kutatásai a HCM hátterében a sarcomer kontraktilis fehérjeit kódoló gének mutációit derítették fel, a HCM-et a sarcomer betegségeként definiálva. Mivel a témában magyar nyelvű összefoglaló közlemény nem jelent még meg, ezért indokoltnak tartjuk az utóbbi évek genetikai felfedezéseit áttekinteni, különös tekintettel a klinikai összefüggésekre.

Epidemiológiai adatok

A hypertrophiás cardiomyopathia jelenleg használt WHO klasszifikációja szerint főként aszimmetrikus, első-sorban a septumot érintő kamrahypertrophia képeben megjelenő szívélváltozás, melyet a bal kamra úrtartal-

1. táblázat: A négy leggyakoribb, HCM-et okozó gén fontosabb jellemzői (lásd szöveg). HCM = hypertrophiás cardiomyopathia; BK = bal kamra

Gén (génszimbólum)	Lókuszt	Arány HCM-ben	Penetrancia	BK hypertrophia	Klinikai kép, prognózis
β -miozin nehéz lánc gén (MYH7)	14q12	≈ 35	$\approx 70-100$	enyhe-súlyos	benignus-malignus (mutációfüggő)
α -tropomiozin gén (TPM1)	15q22	≈ 5	$\approx 90-100$	enyhe-középsúlyos	benignus
Troponin T gén (TNNT2)	1q3	≈ 15	$\approx 70-80$	enyhe (néha szubklinikus)	malignus
Miozinkötő C fehérje gén (MYBPC)	11p11.2	≈ 15	$\approx 45-70$ (korfüggő)	enyhe-középsúlyos	benignus

mának csökkenése, arrhythmia gyakori jelenléte és a hirtelen szívhalál fokozott kockázata jellemez (36). Különböző epidemiológiai adatok a HCM prevalenciáját 3,2–33/100 000 főben adják meg (1), ezen adatok valószínűleg alulbecsülik a HCM valódi előfordulását. Egy nemrég amerikai felmérés szerint a betegség jóval gyakoribb, mint korábban gondolták, 23 és 35 év közötti fiatalok körében prevalenciáját 1/500 főnek találták (29). Hasonló epidemiológiai adatok hazánkban nem állnak rendelkezésre.

Klinikai genetika

A HCM autoszomális domináns módon öröklődik, változó penetranciával és expresszióval. Sporadikus esetek is ismertek és de novo germ-line mutációkat is írtak már le. Bár recesszív öröklésmentről is beszámoltak néhányan (12), ezt az eddig ismertté vált molekuláris genetikai adatok nem támogatják. Ismertek szindróma-asszociált [pl. Csanády's cardiomyopathy (9)] és mitochondriális mutációk következtében kialakuló HCM-es esetek is (20) (ezeket a kórképeket jelen közlemény nem tárgyalja).

Adatok utalnak arra, hogy a betegség fenotípusa változó a különböző érintett gének és mutációk függvényében. A HCM penetranciája korfüggő (korral nő), a betegség kifejlődése nem jellemző pubertás előtt. A HCM kifejlődése – bár nem ismeretlen – ritka újszülötkorban. A mutáns gén(ek) inkomplett vagy részleges penetranciáját mutatja az, hogy obligát génhordozókat lehet megfigyelni klinikai tünetek nélkül. A betegség morfológiája és a betegség súlyossága még egyes családokon belül és monoizigóta ikrek között is változó lehet (35), mely arra utal, hogy a fenotipikus expresszió más, környezeti vagy genetikai faktorok által is befolyásolt (l. később, ún. modifikátor gének).

Molekuláris genetika

Mai ismereteink szerint a HCM-es esetek 50–60%-áért hét, kontraktilis fehérjét kódoló gént érintő mutáció a felelős: a β -miozin nehéz lánc, troponin T, α -tropomiozin, miozinkötő C fehérje, esszenciális miozin könnyű

lánc, regulatorikus miozin könnyű lánc és troponin I gént érintő mutációk (1. táblázat). A fenti etiológiai géneken kívül egy további genetikai lókuszt írtak le a 7-es kromoszómán (7q3) egy családban, mely tagjai HCM és/vagy Wolff-Parkinson-White-szindrómában szenvednek (24).

Mivel a fenti fehérjék a sarcomer kontrakció-relaxáció folyamában közvetlenül vagy közvetetten részt vesznek, ezért a HCM-et jelen tudásunk szerint a sarcomer betegségnek tekinthetjük (42).

Ismert egy közlemény a dezmin gén (mely az intermediér filamentum dezmin proteint kódolja) mutációjáról egy német családban (3), azonban ez az izolált megfigyelés még további megerősítésre szorul. További genetikai heterogenitásra utal az a tény, hogy a vizsgált családok mintegy 40–50%-ában (!) a betegség az eddigi ismert génekhez nem köthető, tehát további gén/gének azonosítása várható a jövőben.

Hypertrophiás cardiomyopathiát okozó génmutációk Béta-miozin nehéz lánc gén (MYH7, 14q12)

1989-ben egy népes francia-kanadai HCM-es családban (44 HCM-es, 58 egészséges családtag) „linkage mapping”-gel lokalizálták az első HCM-et okozó génelváltozás helyét a 14-es kromoszóma hosszú karjára (14q1), ahol az α - és β -miozin nehéz lánc (MYH 6 és 7) gén helyezkedik el (21). (A „linkage mapping” egy humángenetikai módszer, segítségével egy öröklődést mutató betegségért felelős gén kromoszomális pozícióját lehet meghatározni.)

Egy évvel később a Cell-ben jelent meg két közlemény a HCM-es családokban talált első konkrét génelváltozásokról. Egy családban egy α/β -MYH hybrid allélt találtak (38), mely feltehetőleg egy egyenlőten meiotikus cross-over következményeként jöhetett létre. Egy másik – az eredetileg vizsgált francia-kanadai – családban a MYH7 gén 13-as exonjának CGG403CAG missense mutációját észlelték (16), mely az eredeti fehérje 403-as pozíciójában lévő arginin glutaminra történő cseréjét okozza (Arg403Gln).

Azóta a MYH7 gén több, mint 40 mutációját azonosították mind familiáris, mind sporadikus esetekben. Érdekes módon az első HCM-es génelváltozásként leközölt α/β MYH hybrid allélról kiderült, hogy valószínűleg csak a betegséget jelző „marker”-ként lett azonosítva, s a betegséget a másik, nem hybrid allélon a későbbiekben talált pontmutáció (Arg453Cys) okozta (47). A MYH7 gént érintő mutációk szinte kivétel nélkül

pontmutációk, melyek a gén első 23 exonját érintik, a gén azon részét, mely a protein globuláris feji, ill. csuklószerű köztes részét kódolják.

A pontmutációkon kívül egy inzerció/delécio típusú mutációt is közöltek (10), mely szintén a fehérje központi jelentőségű, ATP-áz aktivitású részén idéz elő strukturális változást. Néhány mutációt, mint pl. az Arg403Gln vagy a Val606Met több családban is megfigyeltek (11, 48), míg más mutációk mindeddig egyedinek bizonyultak. A különböző családokban megfigyelt azonos mutációk haplotípus analízise azt mutatta, hogy ezek egymástól független mutációs események következményei, s nem egy „ős” mutáció öröklődései (48). Mindez arra utal, hogy a MYH7 mutációk viszonylag nem régi eredetűek, s az időközben megfigyelt de novo mutációkkal (49) egyetemben a gén magas mutációs rátájára utalnak. Egy mutációs „hot spot”-nak a 403-as kodon tűnik, ahol nyolc, egymástól független családban megfigyelt G-A (Arg403Gln) (47) és C-T (Arg403Trp) (11) tranzíció mellett G-T (Arg403Leu) transzverziót is leírtak (11). Hasonlóképpen többféle mutációt figyeltek meg a 719, 741, 797 és 870-es kodonokon is.

Néhány, az eddigiektől jellegében eltérő mutációt is leközöltek, ezek patogenetikai jelentősége még nem teljesen tisztázott, de az látszik valószínűnek, hogy a molekuláris patogenezisben közvetlenül nem vesznek részt. Ezek közé tartozik egy, a gén utolsó exonját, a stop kodont, és az egész 3' UTR (nem átiródó) részt érintő 2,4 kb hosszú delécio (27); a már említett α -MYH hybrid allél, s egy funkcionálisan valószínűleg null allélként működő nonszensz mutáció a gén 54-es kodonjában (33).

A MYH7 gén mutációi jelen ismereteink szerint a HCM-es esetek mintegy 30–35%-ért lehetnek felelősek.

Genotípus-fenotípus korreláció: Jelen adatok szerint a HCM alapjául szolgáló mutáció („genotípus”) és a kialakult betegség patomorfológiai-klinikai jellemzői („fenotípus”) között az esetek egy részében szoros kapcsolat mutatható ki. A MYH7 gén Arg403Glu mutációja pl. magas penetranciával, a hirtelen szívhalál (SCD) fokozott gyakoriságával, s kifejezett septumhypertrophiával jár.

Marian és mtsai közlése szerint egy Arg403Glu mutációt hordozó két család 20 érintett tagja közül 11 halt meg a betegség következtében, 9 hirtelen szívhalál miatt (átlagos életkoruk 33 év volt) (25). Watkins és mtsai három, Arg403Glu mutáns családot írtak le, ahol a 44 génhordozó közül 21 halt meg, ebből 9-en hirtelen szívhalál következtében, akik átlagos életkora szintén 33 év volt (47). Egy harmadik kutatócsoport által vizsgált Arg403Glu mutációt hordozó család 15 érintett tagja között 6 SCD történt, 19 és 45 éves kor között (14). Érdekességképpen egy koreai eredetű család 6 Arg403Glu mutációt hordozó tagja között viszont egy haláleset sem történt, felvetve ezzel a különböző genetikai háttér tényezők szerepét. Hasonló, „malignus” lefolyást mutatnak a MYH7 gén Arg719Trp, valamint az Arg 453Cys (47) mutációi is.

A „malignus” MYH7 mutációkkal szemben pl. a Leu908Val mutációt alacsony penetrancia, benignus kórlefordulás s az SCD ritka előfordulása jellemzi (13).

Egy közölt család 46 génhordozó családtagja között mindössze 2 haláleset fordult elő, s a 60 éves életkorra kivetített kumulatív túlélési arány 92% volt. Hasonlóan jó prognózisú a Gly256Glu mutáció, mintegy 2%-os SCD aránnyal 50 éves életkorig (14). A Val606Met mutáció szintén benignus lefordulású volt 3 kisebb és egy nagyobb családban, ahol összesítve 30 génhordozó közül mindössze ketten haltak meg (26, 47). Fananapazir és mtsai azonban közölték egy családot, ahol a Val606Met mutáció a HCM súlyos klinikai manifesztációjával és az SCD halmozott előfordulásával társult (14). Mindezek az

eredmények jól mutatják, hogy még számos adatnak kell összegyűlnie ahhoz, hogy a genotípus-fenotípus korrelációkról árnyaltabb képünk legyen.

α -tropomyozin gén (TPM1, 15q22)

Két német HCM-es családban, melyben kizárható volt a MYH7 gén érintettsége, „linkage mapping”-gel a 15-ös kromoszóma hosszú karjára (15q2) lokalizálták a betegséget okozó gén helyét (41). Amikor a szintén sarcomer fehérjét kódoló α -tropomyozin gént a 15-ös kromoszóma hasonló régiójára lokalizálták, nyilvánvaló célpont lett a további vizsgálatokhoz, amik ki is mutatták a gén két, különböző pontmutációját a két családban (Asp175Asn, Glu180Gly) (42).

Az irodalomban azóta még további két európai (8) és három japán (50) HCM-es családot közöltek, amelyekben az α -tropomyozin gén a mutáns. Az Asp175Asn mutációt ezek közül három európai és egy japán, egymással biztosan nem rokon családban is kimutatták, ami az adott kodon hipermutabilitására utal. Ugyanezen kodon de novo mutációját is bizonyítani lehetett egy családban (43). Jelen adatok szerint ez a mutáció teljes mértékben penetráns. Az TPM1 mutációk a HCM-es esetek kb. 5%-át okozhatják.

Az α -tropomyozin fehérje a miofibrillum vékony filamentumának alkotórésze, a head-to-tail formában elrendezkedő α -tropomyozin dimerek az aktin filamentum barázdáiban helyezkednek el, hét aktin monomert áthidalva. Az α -tropomyozin fehérjelánc 150–180-as aminosav pozíciójából álló domén azon két feltételezett hely egyike, ahol az α -tropomyozin a troponin komplexhez kötődik. Ezt a helyet érintő mutációk (Asp175Asn, Glu180Gly) valószínűleg a fehérje Ca^{++} -dependens troponin T kötőhelyét károsítják. Nem tudni, hogy a szívizomzatban kívül más szervekben is megtalálható α -tropomyozin mutációi miért okoznak csak szívspecifikusnak tűnő fenotípust, lehet, hogy a gén érintett 5-ös exonja csak a szívizomzatban kritikus funkciójú.

Genotípus-fenotípus korreláció: Az eddig leírt α -tropomyozin mutációt hordozó betegek széles morfológiai spektrumúak. A három összehasonlított európai család tagjaiban különböző súlyosságú és lokalizációjú szívhypertrophiát találtak, az enyhe szívhypertrophiától (septumvastagság: $15 \pm 2,7$ mm) a súlyos szívhypertrophiáig (septumvastagság: $24 \pm 4,5$ mm). Mindhárom családban azonban „benignus” volt a betegség, az összesen 21 beteg 85%-ának nem, vagy enyhe tünetei voltak; mindössze ketten haltak meg a családtagok közül (8). Ezzel szemben a japán α -tropomyozin mutációt hordozó családokban, köztük az azonos, Asp175Asn mutációt hordozóban is, malignusnak bizonyult a HCM lefordulása: különösen gyakori volt a hirtelen szívhalál és a dilatatív fázisba átmenő HCM (50).

Troponin T gén (TNNT2, 1q3)

Az α -tropomyozin mutáció felfedezése a sarcomer más, vékony filamentum felépítésében részt vevő fehérjét kódoló gének mutációját is valószínűsítette. Mielőtt magának a troponin T génnek (TNNT2) lokalizációja ismertté vált volna az 1-es kromoszóma hosszú karján (1q3), „linkage mapping”-gel már három családban bizonyították ezen régió érintettségét (45). Jelenleg több, mint tíz, HCM-et okozó mutáció ismert a TNNT2 génen (15, 31, 42, 46). Legtöbbjük missense pontmutáció, valamint egy 3 nukleotidból álló delécio (46), ill. egy, a fehérje terminális 22 aminosavának deléciójával járó, ún. „splice site” (az RNS splicing-ot módosító) mutáció is

ismert (46). TNNT2 mutációkat minden rasszban észleltek már (Európa, Észak-Amerika, Japán, Kína, Délkelet-Ázsia, Pakisztán, Dél-Afrika) (46). A TNNT2 génmutációk a HCM-es esetek kb. 15%-áért lehetnek felelősek.

A troponin T fehérje a miofibrillum vékony filamentumának, a troponin komplexumnak része. A TNNT2 gént érintő mutációk a fehérje kritikus, az evolúció során megőrzött aminosavainak szubsztitúcióján keresztül annak vitális funkcióját érinthetik. Egyes pontmutációk (pl. Ile79Asn, Arg92Gln, Phe110Ile, Glu163Lys) a troponin T nem Ca^{++} -függő α -tropomiozin kötődését befolyásolhatják, míg más mutációk (Glu244Asp, intron 15 G-A, Arg278Cys) a fehérje troponin C, troponin I és a Ca^{++} -dependens -tropomiozin interakcióját gátolhatják.

Genotípus–fenotípus korreláció: A világ különböző részeitől közölt adatok többsége szerint a TNNT2 mutációk hasonló fenotípust hoznak létre a különböző rasszokban. A TNNT2 mutációt hordozókban a szívhypertrophia nem kifejezett, néha szubklinikus (46). A TNNT2 mutációk penetranciája kombinált, echocardiográfiás és EKG kritériumok alapján kb. 75–80%, hagyományos echocardiográfiás kritériumok alapján azonban igen alacsony lehet (40%). A HCM lefolyását tekintve a TNNT2 mutációk a malignus MYH7 mutációkhoz hasonlóan kifejezetten malignusak: rossz prognózissal és a hirtelen szívhalál kifejezett kockázatával járnak (31, 46).

Ennek ellenére egy Arg102Leu TNNT2 mutációt hordozó francia családban – ahol széles spektrumú szívhypertrophiát és a mutáció komplett penetranciáját észlelték –, a családtagok közül senki sem halt meg hirtelen szívhalálban (15).

Myozinkötő fehérje gén (MYBPC, 11q11.2)

Linkage analízissel már 1993-ban bizonyították egy további HCM lókuszt jelenlétét a 11-es kromoszómán (11p11.2) (5), melyen 1995-ben a miozinkötő C fehérjét (myosin binding protein C, MYBPC) kódoló génen azonosítottak mutációkat HCM-es családokban.

Egy családban a gén egy részleges, 18 bázispárból álló duplikációját találták (44), mely a mutáns fehérjét 6 aminosavval meghosszabbította. Másik három családban a fehérje korai terminációját okozó és csonka fehérjét eredményező „splice site” mutációt írtak le (2, 44). A fenti mutációk mindegyikéről feltételezhető volt, hogy a fehérje C terminális, miozin kötődésért felelős részét károsítják. További vizsgálatok igen heterogén, s a többi HCM gén mutációtól jellegében eltérő mutációkat – további „splice site” mutációkat, egy pentanukleotid deléciót és egy missense mutációt – írtak le HCM-es betegekben (4, 32). A MYBPC mutációk a HCM-es esetek kb. 15%-át hozzátják létre.

A miozinkötő C fehérje a sarcomer domináns miozinkötő fehérje, s mivel csak a szívben expresszálódik, mutációja érthetően csak szívspecifikus fenotípushoz vezet. A MYBPC a sarcomerben transzverz módon helyezkedik el, a vastag filamentumban miozinhoz kötődik, az elasztikus komponensben pedig egy titinnek nevezett fehérjéhez. Strukturális szerepén túl valószínűleg regulatorikus funkciója is van: F-aktinnal és a miozin feji részével való interakciója a miozin ATP-áz modulálja, reverzibilis foszforilációja pedig a kontrakció adrenerg regulációjában tűnik fontosnak. A fent részletezett mutációk a MYBPC fehérje konzervált C terminális, magas

miozinkötő affinitású részének csonkításával, a miozinhoz való kötődés gátlásával hozzátják létre a HCM-et (2, 44).

Genotípus–fenotípus korreláció: A MYBPC gén esetében részletes adatok a genotípus–fenotípus összefüggésekről még nem állnak rendelkezésre. Úgy tűnik, hogy a MYBPC mutációk korfüggő penetranciát mutatnak, s 40 éves kor alatt a betegség penetranciája igen alacsony ($\approx 45\%$) is lehet (6, 32). A MYBPC mutációk által okozott HCM benignusnak tűnik, enyhe bal kamrai hypertrophiával és jó prognózissal, különösen fiatal korban (6).

Esszenciális miozin könnyű lánc gén (MYL3, 3p21.31)

Más, szintén sarcomer fehérjéket kódoló gének mutációi után kutatva, Poetter és mtsai az esszenciális miozin könnyű lánc gén (MYL3) pontmutációját találták egy HCM-es családban (Met149Val) (34). A család 13 érintett tagja közül hatban a HCM egy igen ritka, midventrikuláris obstrukcióval jellemzett formáját észlelték. Hasonló morfológiájú eseteket vizsgálva a MYL3 gén egy további pontmutációját fedezték fel egy fiatal HCM-es fiúban (Arg154His).

Regulatorikus miozin könnyű lánc gén (MYL2, 12q24.21)

Az esszenciális miozin könnyű lánc mellett elhelyezkedő regulatorikus miozin könnyű lánc génjét (MYL2) vizsgálva, három pontmutációt találtak izolált HCM-es esetekben (Ala13Thr; Glu22Lys; Pro94Arg) (34). A HCM-es betegek a MYL3 mutációk megjelenéséhez hasonló, midventrikuláris HCM-ben szenvedtek. A MYL2 gén mutációját egy karib HCM-es családban is leírták (Phe18Leu) (19), de ezekben a betegekben nem észlelték midventrikuláris obstrukciót (WJ McKenna, személyes közlés).

Mind az esszenciális, mind a regulatorikus miozin könnyű lánc fehérje a miozin nehéz lánc globuláris fejének distalis regulatorikus doménjéhez kötődik, stabilizálja a feji rész hosszú, alfa helikális fehérjeláncát. A regulatorikus könnyű lánc egy foszforilációs serint tartalmaz, és ismert módon regulálja a simaizom és nem izom eredetű miozin ATP-áz aktivitását, de harántcsíkolt izomzatban csak modulatív szerepe ismert.

Troponin I gén (TNNI3, 19p11)

Szintén a fenti „kandidáns gén” megközelítést használva, egy japán kutatócsoport a troponin I gén (TNNI3) mutációit találta japán HCM-es betegekben (22).

A gén 7-es és 8-as exonjában 5 pontmutációt és egy trinukleotid deléciót észleltek, melyek az evolúció során megőrzött aminosavakat érintették, és többnyire együtt öröklődtek a betegséggel, bár de novo mutációt is találtak. Két pontmutáció (Arg162Trp; Gly203Ser) az eddig „japán típusú”-ként ismert, apikális HCM képeben manifesztálódott. Az apikális HCM heterogén voltát jól illusztrálja az is, hogy TNNI3 mutációt nem csak apikális HCM-ben találtak és más gének mutációit és észlelték apikális HCM háttérében.

Modifikátor gének HCM-ben

Az a tény, hogy a HCM klinikai–morfológiai megjelenése a különböző rasszokban és azonos családon belül is különböző lehet, még azonos mutációk esetében is, modifikátor tényezők szerepét veti fel, melyek között valószínűleg nagy szerepet játszanak a genetikai tényezők (a „genetikai háttér”) bizonyos modifikátor géneken keresztül.

Ilyen modifikátor szerepet tulajdonítanak a renin-angiotenzin rendszer (RAS) komponenseinek, többek között az angiotenzin I konvertáló enzimnek (ACE),

2. táblázat: A HCM módosított diagnosztikus kritériumai HCM-es betegek felnőtt családtagjaiban (30).

1) Echokardiográfia alapján	Major kritériumok	Minor kritériumok
BK falvastagsága: az anterior septumnál vagy a hátsó falnál:	≥ 13 mm	$= 12$ mm
a posterior septumnál vagy a laterális falnál:	≥ 15 mm	$= 14$ mm
SAM:	súlyos (közvetlen billentyű-septum kontaktus)	enyhe (nincs közvetlen billentyű-septum kontaktus) redundáns mitralis billentyű vitorlák
2) Elektrokardiográfia alapján	Major kritériumok BK hypertrophia + repolarizációs eltérések (Romhilt és Estes szerint) T hullám inverzió: ≥ 3 mm: I-aVL (QRS-T hullám tengelykülönbsége ≥ 30 fok) ≥ 3 mm: V3-V6 ≥ 5 mm: II-III-aVF abnormális Q hullám (> 40 ms vagy $> 1/4$ R hullám) legalább két elvezetésben az alábbiak közül: - I-III-aVF (BAH hiányában) - V1-V4 - I-aVL-V5-V6	Minor kritériumok komplett bal-Tawara szár block vagy minor intraventrális vezetési zavar a BK elvezetésekben minor repolarizációs eltérések a BK elvezetésekben mély S hullám V2-ben (> 25 mm) + ismeretlen eredetű mellkasi fájdalom, dyspnoe vagy syncope

BK = bal kamra; SAM = systolic anterior motion; BAH = bal anterior hemiblock

melynek számos cardiovascularis hatásán túl közvetlen proliferatív hatása is ismert a szívizomzatban. Az enzim kódoló gén egy inzerció/delécio (I-D) polimorfizmust hordoz; a gén ezen polimorfizmusa és az ACE plazmaszintje között közvetlen összefüggést mutattak ki: a D-D genotípusú emberek szérum ACE szintje mintegy kétszerese az I-I genotípusúakénak.

Kimutatták, hogy gén D-D genotípusa HCM-es betegekben szignifikánsan nagyobb bal kamrai tömegindexszel és bal kamra hypertrophiával jár (23), és a hirtelen szívhalál kockázata is nagyobb (28). Hasonló összefüggést írtak le az angiotenzinogént kódoló gén egy polimorfizmusával kapcsolatban is (18). Egy francia tanulmány azt mutatta, hogy a fenti összefüggések mutációspecifikusak, s a D-D genotípus korrelálása az adverz klinikomorfológiai paraméterekkel csak bizonyos mutációk esetében igaz (40).

Saját vizsgálataink a miotonin-kináz gén modifikátor szerepét valószínűsítették HCM-ben (37). Ez a gén egy cAMP dependens protein-kinázt kódol, s mutációja az egyik leggyakoribb felnőttkori izomdystrophiát, a dystrophia myotonicát okozza.

Klinikai vonatkozások

A fenti genetikai ismeretek már napjainkban is jelentős hatással vannak a HCM klinikai megközelítésére. Bár a genetikai rutindiagnosztika megteremtése és még inkább a génterápia kidolgozása a jövő kihívásai közé tartoznak, a HCM-es betegek gondozásában a következő szempontokat mindenféleképpen érdemes figyelembe venni:

1. Mivel a HCM az esetek többségében öröklődő, familiáris betegség, erről a tényről a HCM-es beteget fel kell világosítani, részletes családi anamnézist (családfa) kell felvenni, s az elsőági vérrokonok (szülők, testvérek, gyermekek) részére klinikai szűrővizsgálatot kell felajánlani.

A szűrés során anamnéziszfelvétel, fizikális vizsgálat, 12 elvezetéses EKG, transzthoracicus echokardiográfia kell, hogy történjen. Pozitív szűrési eredmény esetén a klinikai kivizsgálást mérlegelni kell, és rizikóbecslést tanácsos végezni (24-48 órás Holter-vizsgálat, terheléses vizsgálat stb.).

2. Ismert, hogy a mutációhordozó családtagok, annak ellenére, hogy genetikailag érintettek, gyakran nem felelnek meg hagyományos, klinikai diagnosztikai kritériumoknak. A HCM (familiaritás esetén) autoszomális domináns módon öröklődik, s így egy HCM-es beteg elsőági vérrokonának 1:1 az esélye arra, hogy örökölje a HCM-et okozó génmutációt, szemben az általános populációt „fenyegető” 1:500-1000 esélyhez. Ez a gyakorlatra úgy fordítható le, hogy egy familiáris HCM-es beteg valamelyik szülőjének génhordozónak kell lennie, s mind testvérei, mind gyermekei 50%-a hasonló módon örökölte a domináns mutáns gént. Mivel a vérrokonok érintettségének kockázata mintegy 500-1000-szerese a normál populációénak (1:1 esély vs. 1:500-1000 esélyhez) a vizsgálatuk során észlelt, aspecifikusnak vagy nem diagnosztikusnak tartható eltéréseknek sokkal nagyobb jelentőséget kell tulajdonítani. A fenti megfontolások és genotipizált betegek-hozzá tartozók vizsgálata alapján

McKenna és mtsai HCM-es betegek rokonainak klinikai megítélésére módosított diagnosztikus kritériumokat ajánlanak (2. táblázat) (30). Megkülönböztetnek major és minor echokardiográfiás és EKG kritériumokat; diagnosztikusnak egy major (echo vagy EKG) két minor echo, vagy egy minor echo és két minor EKG kritérium meglétét értékelik. A fenti diagnosztikus kritériumok felnőttekre vonatkoznak csak, s a HCM diagnózisa más, potenciálisan szívhypertrophiát okozó eltérések esetén (sportolók, kontrollált hypertensio, obesitas stb.) továbbra is problematikus marad.

A fenti kritériumok nagyszámú, genotipizált HCM-es beteg és hozzátartozóik klinikai vizsgálatán alapulnak (7), mely szerint mind a major echo és major EKG kritériumok kiváló specificitásúak (100%, ill. 97%), bár alacsonyabb szenzitivitásúak (62%, ill. 61%). A minor kritériumok kombinálásával a szenzitivitást lehet növelni 83%-ra, s így a módosított diagnosztikus kritériumok negatív prediktív értéke 95% 30 éves kor felett. Mindazonáltal az „egészséges” génhordozók (a mutáns gént öröklő, de mindenféle echo/EKG eltérés nélküli családtag) továbbra is jelentős hányadot, 17–20%-ot tesznek ki, ezek klinikai megítélése továbbra is nehézséget jelent.

3. Eddigi ismereteink szerint egy adott HCM mutáció prognosztikailag jelentős lehet, s ezért érdemes törekedni a genetikai diagnózis – akár jövőbeni – elérésére. A HCM genetikai diagnosztikája (az adott mutáció azonosítása), bár metodikailag megoldott, jelenleg még igen idő- és költségigényes, és a rutin diagnosztikában még sehol sem hozzáférhető.

Mindazonáltal a mutációk azonosítása a HCM genetikájával foglalkozó kutatólaboratóriumokban általában elérhető (Magyarországon a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinikáján folynak hasonló vizsgálatok), ezért a HCM-es betegektől vérminta levétele, s annak tárolása egy esetleges genetikai vizsgálatra indokolt lehet. Mindenesetre a molekuláris genetikai vizsgálatot alapos klinikai családvizsgálatnak kell megelőznie.

Konklúzió

A legutóbbi évek genetikai kutatásai a hypertrophiás cardiomyopathia hátterében hét gén mutációját azonosították és etiológiájuk alapján redefiniálták a HCM-et a sarcomer betegségeként. Az eredmények kétségtelenül impresszívok, de mint minden új felfedezés, ez is számos nyitott kérdést szült, melyek még megválaszolásra várnak.

Nem tudjuk, hogy mely további gén/ek mutációi okozhatnak HCM-et, s ezek mind valóban sarcomer fehérjét kódolnak-e. Nem tisztázott részleteiben a molekuláris patomechanizmus, az a folyamat, amelyen keresztül az örökölt mutáns gén létrehozza a klinikai fenotípust, a megjelenő betegséget. Nem ismertek azok a faktorok, amelyek a mutáció kifejeződését befolyásolják, és hogy mi a pontos korreláció a genotípus és a fenotípus között. Mindez csak néhány a megválaszolatlan kérdések közül.

A legfontosabb természetesen az, hogy a fenti eredmények végül is milyen mértékben épülnek be a HCM-es betegek klinikai diagnosztikájába, terápiájába, rizikóbecslésébe, utánkövetésébe. Az eddigi rendelkezésre álló

eredmények mindenesetre már elég alapot szolgáltatnak ahhoz, hogy a HCM-ről kialakult felfogásunkban és annak klinikai megközelítésében a genetikai ismeretek teret nyerjenek.

A publikáció a T019612 sz. OTKA és a magyar–görög kormányközi tudományos és technológiai együttműködés keretében, az OMFB és külföldi szerződéses partnere, a Ministry of Development, GSRT támogatásával (GR-48/96) jött létre.

IRODALOM: 1. Bennett, C. P. B., Moore, G.: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in the Northern region of England. *J. Med. Genet.*, 1987, 24, 242. – 2. Bonne, G., Carrier, L., Bercovich, J. és mtsai: Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Genet.*, 1996, 11, 438–440. – 3. Brown, B. D., Scheffold, T., Rottbauer, W. és mtsai: Intermediate filament desmin gene missense mutation found in a family suffering from hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, Supplement I, 1995, 92, I-233. – 4. Carrier, L., Bonne, G., Bahrend, E. és mtsai: Organization and sequence of human cardiac myosin binding protein C gene (MYBPC3) and identification of mutations predicted to produce truncated proteins in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Res.*, 1997, 80, 427–434. – 5. Carrier, L., Hengstenberg, C., Beckmann, J. S. és mtsai: Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nature Genet.*, 1993, 4, 311–313. – 6. Charron, P., Carrier, L., Bonne, G. és mtsai: The onset of the disease is delayed in familial hypertrophic cardiomyopathy related to cardiac myosin binding protein C gene. *Circulation*, 1997, 96, 1-645. – 7. Charron, P., Dubourg, O., Desnos, M. és mtsai: Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for familial hypertrophic cardiomyopathy in a genotyped adult population. *Circulation*, 1997, 96, 214–219. – 8. Coviello, D. A., Maron, B. J., Spirito, P. és mtsai: Clinical features of hypertrophic cardiomyopathy caused by mutation of a „hot spot” in the α -tropomyosin gene. *J. Am. coll. Cardiol.*, 1997, 29, 635–640. – 9. Csanády, M., Hőgye, M., Forster, T.: Hypertrophic cardiomyopathy associated with congenital deaf-mutism. *Eur. Heart J.*, 1987, 8, 528–534. – 10. Cuda, G., Perotti, N., Perticone, F. és mtsai: A previously undescribed de novo insertion-deletion mutation in the beta myosin heavy chain gene in a kindred with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*, 1996, 76, 451–452. – 11. Dausse, E., Komajda, M., Fetter, L. és mtsai: Familial hypertrophic cardiomyopathy. Microsatellite haplotyping and identification of a hot spot for mutations in the beta-myosin heavy chain gene. *J. Clin. Invest.*, 1993, 92, 2807–2813. – 12. Emanuel, R., Withers, R., O'Brien, K.: Dominant and recessive modes of inheritance in idiopathic cardiomyopathy. *Lancet*, 1971, 2, 1065–1067. – 13. Epstein, N. D., Cohn, G. M., Cyran, F. és mtsai: Differences in clinical expression of hypertrophic cardiomyopathy associated with two distinct mutations in the beta-myosin heavy chain gene. A 908LeuVal mutation and a 403ArgGln mutation [see comments]. *Circulation*, 1992, 86, 345–352. – 14. Fananapazir, L., Epstein, N. D.: Genotype-phenotype correlations in hypertrophic cardiomyopathy. Insights provided by comparisons of kindreds with distinct and identical beta-myosin heavy chain gene mutations [see comments]. *Circulation*, 1994, 89, 22–32. – 15. Forissier, J. F., Carrier, L., Farza, H. és mtsai: Codon 102 of the cardiac troponin T gene is a putative hot spot for mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*, 1996, 94, 3069–3073. – 16. Geisterfer-Lowrance, A. A. T., Kass, S., Tanigawa, G. és mtsai: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a b cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell*, 1990, 62, 999–1006. – 17. Hollman, A., Goodwin, J. F., Teare, D. és mtsai: A family with obstructive cardiomyopathy (asymmetrical hypertrophy). *Br. Heart J.*, 1960, 22, 449–456. – 18. Ishanov, A., Okamoto, H., Yoneya, K. és mtsai: Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am. Heart J.*, 1997, 133, 184–189. – 19. Isnard, R., Richard, P., Flavigny, J. és mtsai: Mutation in ventricular myosin regulatory light chain in a Caribbean family with hypertrophic cardiomyopathy and hypertension. *Eur. Heart J.*, 1997, 18, 406. – 20. Ito, T., Hattori, K., Obayashi, T. és mtsai: Mitochondrial DNA mutations in car-

diomyopathy. Jpn. Circ. J., 1992, 56, 1045–1053. – 21. Jarcho, J. A., McKenna, W., Pare, J. A. és mtsai: Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1372–1378. – 22. Kimura, A., Harada, H., Park, J.-E. és mtsai: Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genet., 1997, 16, 379–382. – 23. Lechin, M., Quinones, M. A., Omran, A. és mtsai: Angiotensin-I converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 1995, 92, 1808–1812. – 24. MacRae, C. A., Ghaisas, N., Kass, S. és mtsai: Familial hypertrophic cardiomyopathy with Wolff–Parkinson–White syndrome maps to a locus on chromosome 7q3. J. Clin. Invest., 1995, 96, 1216–1220. – 25. Marian, A. J.: Sudden cardiac death in patients with hypertrophic cardiomyopathy: from bench to bedside with an emphasis on genetic markers. Clin. Cardiol., 1995, 18, 189–198. – 26. Marian, A. J., Mares, A. Jr., Kelly, D. P. és mtsai: Sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. Variability in phenotypic expression of beta-myosin heavy chain mutations. Eur. Heart J., 1995, 16, 368–376. – 27. Marian, A. J., Yu, Q. T., Mares, A. Jr. és mtsai: Detection of a new mutation in the beta-myosin heavy chain gene in an individual with hypertrophic cardiomyopathy. J. Clin. Invest., 1992, 90, 2156–2165. – 28. Marian, A. J., Yu, Q. T., Workman, R. és mtsai: Angiotensin-converting enzyme polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death [see comments]. Lancet, 1993, 342, 1085–1086. – 29. Maron, B. J., Gardin, J. M., Flack, J. M. és mtsai: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in general population of young adults: echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Circulation, 1995, 92, 785–789. – 30. McKenna, W. J., Spirito, P., Desnos, M. és mtsai: Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. Heart, 1997, 77, 130–132. – 31. Nakajima-Taniguchi, C., Matsui, H., Fujio, Y. és mtsai: Novel missense mutation in the cardiac troponin T gene found in Japanese patient with hypertrophic cardiomyopathy. J. Moll. Cell. Cardiol., 1997, 29, 839–843. – 32. Nimura, H., Watkins, H., Bachinski, L. L. és mtsai: Mutations in human cardiac myosin binding protein C cause late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 1997, 96, 1–254. – 33. Nishi, H., Kimura, A., Harada, H. és mtsai: A myosin missense mutation, not a null allele, causes familial hypertrophic cardiomyopathy [see comments]. Circulation, 1995, 91, 2911–2915. – 34. Poetter, K., Jiang, H., Hassanzadeh, S. és mtsai: Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. Nature Genet., 1996, 13, 63–69. – 35. Reid, J. M., Houston, A. B., Lundmark, E.: Hypertrophic cardiomyopathy in identical twins. Br. Heart J., 1989, 62, 384–388. – 36. Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M. és

mtsai: Report of the 1995 World Health Organization/International Task Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation, 1996, 93, 841–842. – 37. Sepp, R., Mattu, R. K., Coonar, A. S. és mtsai: Association of the myotonic kinase gene (CTG)n repeat with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 1996, Abstract Supplement, I-163. – 38. Tanigawa, G., Jarcho, J. A., Kass, S. és mtsai: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: an alpha/beta cardiac myosin heavy chain hybrid gene. Cell, 1990, 62, 991–998. – 39. Teare, D.: Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. Br. Heart J., 1958, 20, 1–8. – 40. Tesson, F., Dufour, C., Moolman, J. C. és mtsai: The influence of the angiotensin I converting enzyme genotype in familial hypertrophic cardiomyopathy varies with the disease gene mutation. J. Mol. Cell. Cardiol., 1997, 29, 831–838. – 41. Thierfelder, L., MacRae, C., Watkins, H. és mtsai: A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 6270–6274. – 42. Thierfelder, L., Watkins, H., MacRae, C. és mtsai: Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy; a disease of the sarcomere. Cell, 1994, 77, 701–712. – 43. Watkins, H., Anan, R., Coviello, D. A. és mtsai: A de novo mutation in alpha-tropomyosin that causes hypertrophic cardiomyopathy. Circulation, 1995, 91, 2302–2305. – 44. Watkins, H., Conner, D., Thierfelder, L. és mtsai: Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. Nature Genet., 1996, 11, 434–437. – 45. Watkins, H., MacRae, C., Thierfelder, L. és mtsai: A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. Nature Genet., 1993, 3, 333–337. – 46. Watkins, H., McKenna, W. J., Thierfelder, L. és mtsai: Mutations in the genes for cardiac troponin T and alpha-tropomyosin in hypertrophic cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 1995, 332, 1058–1064. – 47. Watkins, H., Rosenzweig, A., Hwang, D. S. és mtsai: Characteristics and prognostic implications of myosin missense mutations in familial hypertrophic cardiomyopathy [see comments]. N. Engl. J. Med., 1992, 326, 1108–1014. – 48. Watkins, H., Thierfelder, L., Anan, R. és mtsai: Independent origin of identical beta cardiac myosin heavy-chain mutations in hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Hum. Genet., 1993, 53, 1180–1185. – 49. Watkins, H., Thierfelder, L., Hwang, D. S. és mtsai: Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. J. Clin. Invest., 1992, 90, 1666–1671. – 50. Yamauchi Takihara, K., Nakajima Taniguchi, C., Matsui, H. és mtsai: Clinical implications of hypertrophic cardiomyopathy associated with mutations in the alpha-tropomyosin gene. Heart, 1996, 76, 63–65.

(Sepp Róbert dr., Szeged, Pf. 480. 6701)

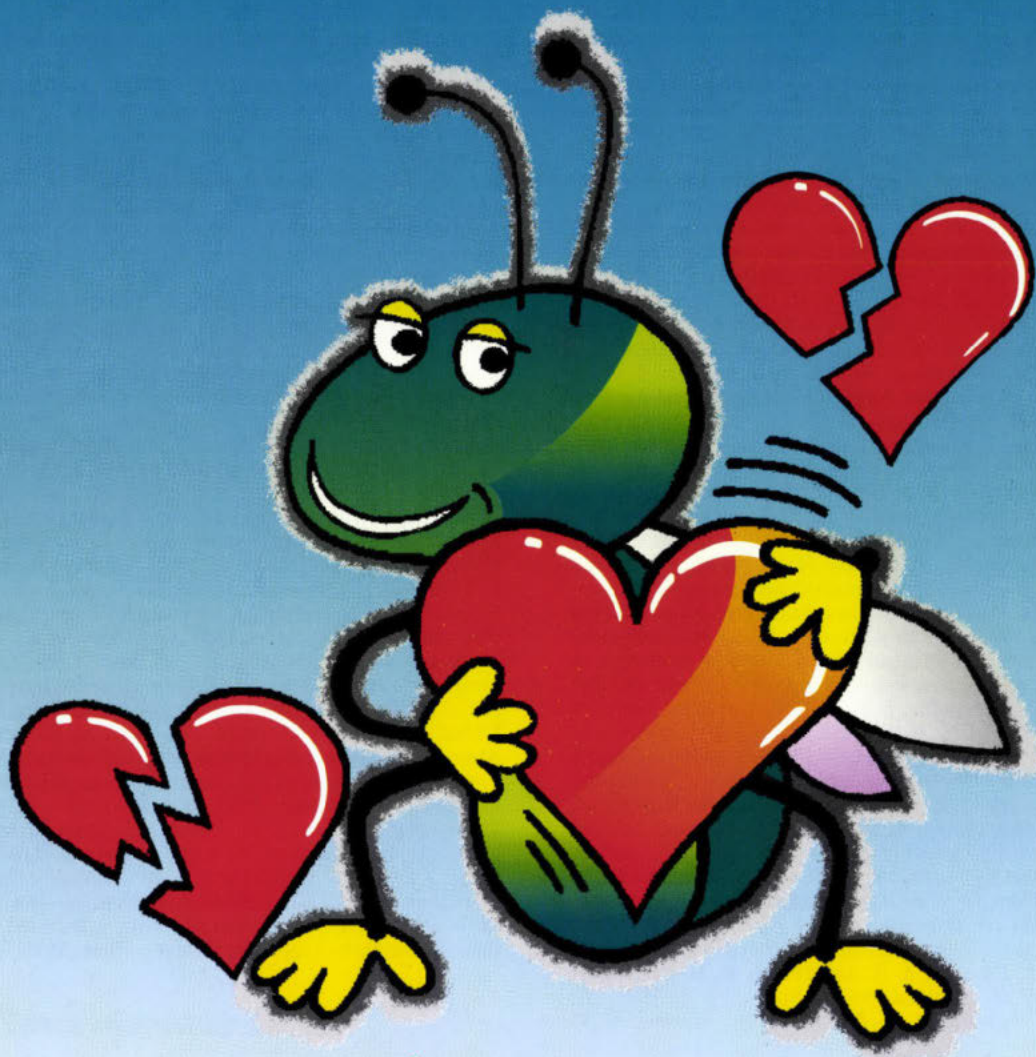
Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemig
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemig.

HUMA-Captoril



Alkalmazható:

**hypertonia
szívelégtelenség
myocardialis infarctus utáni állapot
diabeteses nephropathia terápiájában**



További információval rendelkezésre áll
a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya. 1107 Budapest Szállás u. 5 Tel.: 262-7772, Fax:262-3416

Részletek az alkalmazási előíratban.

Nosocomialis ornithosis

Mészáros Endre dr. és Pataki István dr.

Bajai Kórház, Infektológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Pataki István dr.)

Az ornithosis általában a baromfifeldolgozó munkások körében jelentkező foglalkozási betegség, zoonosis. Sporadikus esetünk szokatlan, kórházi körülmények között jelentkezett nosocomialis atípusos pneumonia.

Kulcsszavak: ornithosis, psittacosis, chlamydia

Nosocomial ornithosis. Ornithosis is an occupational hazard to workers in the poultry industry, zoonosis. Own sporadic unusual case is appearing under the hospital circumstances as a nosocomial atypical pneumonia.

Key words: ornithosis, psittacosis, chlamydia

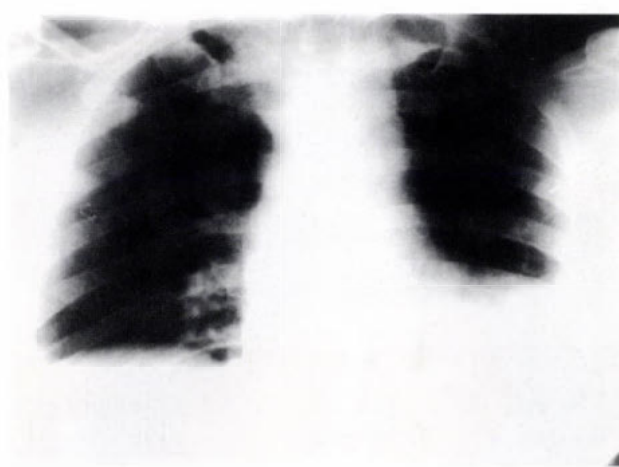
Az ornithosis (psittacosis vagy papagálykór) zoonosis, bejelentendő fertőző betegség. A fertőzés forrása a beteg madár (galamb, papagály, házi szárnyas, díszmadár), ritkán ember is tejeszti, nem ritka a foglalkozással kapcsolatos fertőzés sem. Kórokozója a Chlamydia psittaci, 0,2–0,5 µm átmérőjű, obligát, intracellularisan szaporodó mikroorganizmus. Fertőzésre számos emlős- és madárfaj fogékony. Tünetei: szárnyasok között hasmenés, kötőhártyagyulladás, légúti kórjelek. Emlősök között (kérődzők, lovak, macskák) ezen kívül vetélés is előfordul.

Magyarországon baromfifeldolgozó vágóhídi munkások között okozott járványokat: 1976-ban 118 megbetegedésről tudunk, 1994-ben 42 esetet észleltek egy kisállat-kereskedéssel összefüggésben (7). Galambtenyésztők is gyakran betegszenek meg. Egyébként elvétve ismernek fel egy-egy sporadikus esetet (9). Évente általában tíz alatt van a bejelentések száma. Az ember leginkább a fertőzött szárnyasok orrváladéka, illetve a beszáradt ürülék porának inhalatiója révén betegszik meg. Bizonyára sok lehet a tünetmentes üritő is (11).

A betegség kórlefolyása a tünetszegény, enyhe esetektől, vagy influenzaszerű, lázas állapottól a súlyos atípusos pneumoniáig változhat. Halálos kórlefolyás főleg kezeletlen esetekben lehetséges. Ismeretes a relapsus. Az immunitás nem tartós (1, 6, 8). Laboratóriumi diagnózisa főképpen a komplement kötési reakción alapul, biztonságosabb az immunfluoreszcens próba (3, 10). A kórokozó tetracyclinek, makrolidok, fluoroquinolonok iránt érzékeny. Esetünk kórházi körülmények között létrejött fertőzés szokatlan formája.

Esetismertetés

N. J. 71 éves férfi, aki általános és agyi érlemeszesedésben, agyi atrophia, diabetes mellitus és hypertonia betegségeiben szenved, 1995. augusztus 10-én került a Bajai Kórház Neurológiai Osztályára szédülés, látászavar miatt. Az észlelés 21. napján kérték Infektológiai Osztályunkra* való átvételét az előző napon rutin mellkasröntgen-vizsgálaton megállapított bal oldali penumoniája, a bal rekesz felett lévő tenyérsnyi infiltratum miatt (1. ábra). Az eltelt három hét alatt a beteg általános állapota romlott, szédülése fokozódott, ágyáról leesett, fejét is

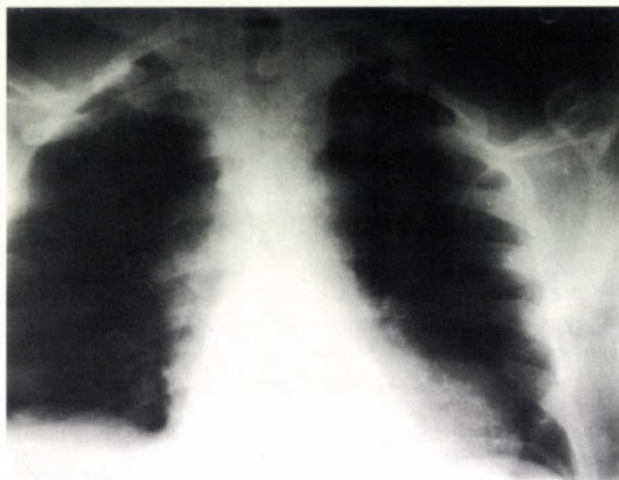


1. ábra: Bal oldali infiltratio

többször beütötte, koponya-agyi CT-vizsgálat az atrophian kívül egyéb eltérést nem igazolt. Észlelésünk elején értékelhető anamnézis a betegtől nem volt nyerhető, beszédkapcsolat vele alig volt teremthető, a jelentős kérgi leépülési jelek és a kifejezett dysarthria szembetűnők, neurológiai góctünete nem volt. Ágyában nem tud ülni, eldőlt, igen nehezen etethető. Vérnyomása: 150/90 Hgmm. Pulzusa: 86/min. Lázatlan, később is. Alig köhög, a tüdők felett érdes légzés hallható, pneumoniára utaló hallgatósági eltérés nem állapítható meg. Tömpa, ritmusos szívhangok hallhatók. Has: puha, betapintható, máj és lép nem nagyobb. Laboratóriumi vizsgálat: karbamid nitrogén: 13,6 mmol/l; szérum nátrium: 142 mmol/l; kálium: 3,9 mmol/l; vércukor: 15,8 mmol/l; vvt.-süllyedés: 40 mm/h; fehérvérsejtszám: 6,8 G/l; thrombocytaszám: 160 G/l; hematokrit: 0,41; kvalitatív vérkép, segment: 0,56; lymphocytá: 0,32; monocytá: 0,12; koleszterin: 6,1 mmol/l; TSH: 1,06 mIU/l; szérum kreatinin: 61 µmol/l; prothrombin: 1,00; INR: 1,05; szérum GOT: 28 U/l; GPT: 30 U/l; LDH: 466 U/l (az enzimszintek mind a normáltartományban vannak), AFP: 1,0 IU/ml; CEA: 0,3 ng/ml; vizelet, fajsúly: 1028; vér: pozitív; albumin: opaleszkál; genny: +; cukor: pozitív; ubg: fiziológiás; bilirubin: negatív; aceton: negatív; üledék: sok fehérvérsejt és vörösvértest (állandó hólyagkatétert viselt a beteg); liquor: xanthochrom (a kórházi észlelés során eddig lumbalpunctio még nem történt); sejtszám: 6/3 segment; liquor összfehérje: 1,62 g/l; liquor cukor: 6,5 mmol/l; ugyanekkor vércukor: 12,7 mmol/l. A liquorból baktérium nem tenyésztett ki. Vizelet tenyésztés: Pseudomonas aeruginosa. Köpet tenyésztés: Staphylococcus aureus és Escherichia coli (valószínűleg contaminációk), az antibiotikum rezisztencia vizsgálatakor szerint egyik sem érzékeny a már alkalmazásban lévő,

* (1996. december 21. óta időközben megszűnt)

klinikailag hatásosnak látszó ampicillinre. EKG: sinus ritmus, frequentia: 80/min, bal R-tengelyállás, ép ingerületvezetés, kifejezett repolarizációs zavar. A Neurológiai Osztályon éppen elkezdett 4 × 1 g Ampicillin inj. iv. antibiotikus kúrát folytattuk, re- és dehydráló, agyi keringésvajító kezelés, a normotonia és a szénhidrát-anyagcsere egyensúlyának stabilizálása mellett a beteg általános és neurológiai statusa, ébersége (figyelme) tovább nem romlott, lassú javulás indult meg. Egyensúlyzavara mérséklődött, ágyában egyedül is ült, egyre önállóbban étkezett, együttműködött, a dysarthria enyhült, később a hólyagkatétert is eltávolítottuk. A 9. napon végzett kontroll mellkasröntgen-felvételen az infiltrátum már nem látszott (2. ábra). Az eleinte feltételezett pulmonalis neoplasma, vagy a már anergiás idős korban szövödményként jelentkező hypostaticus pneumonia lehetőségét elvetettük és tekintve, hogy a neurológiai kórjelek pontos természetét sem tisztáztuk (atrophia cerebri + intracranialis traumás haemorrhagia?), észlelésünk 6. és 16. napján a szoba jövő atípusos pneumoniák etiológiai vizsgálata céljából savómintákat vettünk: *Legionella pneumophyla*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR), *Chlamydia psittaci* infectiót keresve. Mivel a még mindig igen elesett állapotban lévő beteg további ápolása otthonában megoldott volt, a 37. napon a család kérésére elbocsátottuk. A zárójelentésben pneumonia atypica diagnózis szerepelt.



2. ábra: Radiológiai regresszió

Az elbocsátás után csak a 6. napon értékelhettük ki a szerológiai vizsgálatok végleges eredményeit: *Legionella pneumophyla* IF-próbával ismételtén 1:128-as titer alatt: negatív, *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) első mintából IF-próbával: IgG 1024 felett van, IgA: pozitív, *Mycoplasma pneumoniae* ELISA IgG: ismételtén negatív, *Chlamydia psittaci* KKR: első szérum 1:8 -, második szérum 1:32 titerben pozitív. OKI véleménye: „Aktuális ornithosis fertőzés szerológiai igazolt.”

A beteg hozzátartozójától megtudtuk, hogy a zoonosis otthoni acquirálásának lehetősége biztosan kizárható. Az atípusos pneumonia felismerésekor a beteg már 20 napja a kórházban volt. A betegség leghosszabb lappangási ideje 15 nap. Sajnos csak a szerológiai diagnózis birtokában ellenőriztük a Neurológiai Osztályról áthelyezett beteg ágyának korábbi helyét, megállapítottuk hogy ágya a szellőztetésre használt ablak mellett volt, amelynek párkánya galambürüllel erősen szennyezett. Itt és az ablak feletti csatornaszakaszon és tetőn sok galamb tanyázik. A fertőzés forrásának felszámolása a felfedést követően fertőtlenítő nagytakarítással történt.

Megbeszélés

Az ornithosis a beteg a kórházban acquirálta. A neurológiai kórjelek miatt hosszasan kezelt beteget kórházi körülmények között érte a Chl. psittaci nosocomialis fertőzés. Az idegrendszeri kórjeleket nem a chlamydia infec-

ciónak tulajdonítjuk, bár tudjuk, hogy az ilyen fertőzést színes neurológiai kórjelek: eszméletzavar, meningealis kórjelek, reflexzavarok, vestibularis tünetek, facialis paresis stb. kísérhetik. Valószínűleg diabeteses és arteriosclerotikus, hypertoniás encephalopathiáról, agyi atrophiaról lehet szó, talán traumás microhaemorrhagiával.

A pneumonia az alkalmazott antibiotikus kezelés hatására meggyógyult. Az Ampicillin választása a chlamydiosis diagnózisa előtt, klinikai megfontolás alapján történt. Gyors és helyes kórisme esetén a doxytetracyclin az elsőként ajánlott gyógyszer.

Esetünkben nemcsak a fertőzés acquirálásának körülményei voltak szokatlanok, hanem az atípusos kórlefoz (láztalanság, hiányzó bradycardia) is zavarta a gyors kórismét. A galambürüllel erősen szennyezett környezet és a szerológiai reakció alapján galamb eredetű (*Chlamydia psittaci*) ornithosis diagnosztizáltunk, atípusos pneumoniával.

Észlelésünk után is elgondolkodtató, hogy azok közül, akik betegünk ápolása előtt vagy azóta feküdtek ugyanabban a kórházi ágyban, ért-e mást is fel nem ismert, vagy hypostaticus pneumoniának vélt *Chlamydia psittaci* infectio. Magunk is sajnáljuk, hogy a betegtársak körében szerológiai szűrővizsgálat nem történt és azt is, hogy a fertőzőforrásnak tartott galambok egynemelyikét sem vizsgáltuk meg.

Tanulságok:

1. Bemutattuk, hogy a galambürülék okozta környezetszennyezés a nosocomialis fertőzés veszélyes forrása lehet. 2. Az erélyes kórterem-(kórház) higiénie és az ellenőrzött, fertőtlenítő nagytakarítás ma sem nélkülözhető. 3. Az intézetek közötti gyors információcsere mind a beteg, mind a gyors diagnosztika, mind az epidemiologia érdekeit szolgálja. 4. A jövőben aktuális lehet a *Chlamydia* fajták típuspecifikus szerológiai elkülönítése a chlamydiosisok (ill. atípusos pneumoniák), pontosabb differenciáldiagnosztikájában. 5. Az a klinikai tapasztalat, hogy ornithosisban a legfontosabb diagnosztikus kulcs a madárkontaktus felismerése ma is időszerű.

IRODALOM: 1. Binder L., Budai J., Kátay A. és mtsa: Fertőző betegségek. Medicina Kiadó, Budapest, 1981, 256–258. old. – 2. Grayston, J. T., Kuo, C. C., Wang, S. P. és mtsa: A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N. Engl. J. Med., 1986, 315, 161. – 3. Hedberg, K., White, K. E., Hedberg, C. W. és mtsai: Persistence of *Chlamydia Complement-Fixation Antibody* after an Outbreak of Psittacosis. J. Infect. Dis., 1993, 162, 502–503. – 4. Kleemola, M., Saikku, P., Visakorpi, R. és mtsai: Epidemics in Military Trainees in Finland. J. Infect. Dis., 1988, 157, 230–236. – 5. Marrie, T. J., Grayston, J. T., Wang, S. P. és mtsai: Pneumonia Associated with the TWAR Strain of *Chlamydia*. Annals of Internal Medicine, 1987, 106, 507–511. – 6. Nyerges G. (szerk.): Infektológia, Springer Hungaria Kiadó, Budapest, 1992, 157. old. – 7. Papp E., Udvari G.: Ornithosis járvány Lentiben. Epinfo Országos Népegészségügyi Központ Epidemiológiai Információs Hetilap, 1995, 2, 73–76. – 8. Reese, R. E., Betts, R. F.: A practical approach to infectious diseases. MSD 3. kiadás, 1991, 219–221. old. – 9. Schlossberg, D., Delgado, J., Moore, M. M. és mtsai: An epidemic of avian and human psittacosis. Arch. Intern. Med., 1993, 153, 2594–2596. – 10. Vanrompay, D., Andersen, A. A., Ducatelle, R. és mtsa: Serotyping of European Isolates of *Chlamydia psittaci* from Poultry and Other Birds. J. Clin. Microbiol., 1993, 31, 134–137. – 11. Varga J. (szerk.): A zoonózisok járványtana. Mezőgazda Kiadó, A gyakorló állatorvos könyvtára, Budapest, 1993, 222–232. old.

(Mészáros Endre dr., Baja, Krúdy Gyula u. 30. 6500)

Juhász István professzor (1925–1997)

Juhász István professzor, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Belklinikájának nyugalmazott egyetemi tanára, az Országos Belgyógyászati Intézet volt igazgatóhelyettese, 1997. augusztus 6-án meghalt. Élete, orvosi pályafutása nemcsak a betegellátással, elismert tudományos kutatással, hanem az orvosi publicisztikával is szorosan összefonódott.

Nagykunsági kisvárosban, Karcagon született, 1925. november 27-én, mint ahogy sajátkezü önéletrajzában írja, félig munkás, félig paraszt család gyermekeként. Tandíjmentességet élvezve érettségizett a Karcagi Református Gimnáziumban, majd 1945-től a debreceni egyetemen orvosi tanulmányokat folytatott. 1947 nyarán más száz orvostanhallgatóval külföldi nyári továbbképzésen vehetett részt Dániában. 1949 őszén demonstrátor, majd hamarosan bentlakó gyakornok a Kellner Béla professzor vezette Kórbonctani Intézetben. Ebben az intézetben a fiatalok is több önálló feladatot kaptak. A rendszeres boncolás, az intenzív hisztológiai tanulmányok, több onkológiai tudományos témában való részvétel, kísérletes metodikák elsajátítása, jegyzetírás, önálló boncolási és szövettani gyakorlatok vezetése a hallgatóságnak (1949–1951) erősen fejlesztette önállóságát, igényét és képességét az elméleti és gyakorlati kérdések nem tankönyvszerű megközelítésére. Orvosi diplomáját summa cum laude minősítéssel 1951-ben szerezte meg.

A sikeres kórbonctani szakmai indulás ellenére orvosi karrierje a belgyógyászat felé irányult. Ebben jelentős szerepe volt, ahogy életrajzában írja, Fornet Béla professzornak, aki személyiségével, egyszerűen és szerényen, de nagy tudással, tapasztalattal és humánussal áthatva irányította Juhász doktort a belgyógyászat felé. 1954-ben Gömöri Pál professzor vezetése mellett a Magyar Tudományos Akadémia aspiránsa lett, s így került a Budapesti Orvostudományi Egyetem III. Belklinikájára. Aspiránsi témája a shock anyagcsere-változásai-val kapcsolatos volt. 1957 őszén 2 hónapos tanulmányúton vett részt Moszkvában az Összehasonlító Élettani Intézetben tudományos témájával összefüggésben.

1959-ben Gömöri professzorral együtt a II. Belklinikára került, s itt dolgozott folyamatosan nyugdíjba vonulásáig. 1960-ban szerzett belgyógyászati szakképesítést, majd osztályvezetői kinevezést kapott. Kandidátusi értekezését 1963-ban védte meg. Fiatal oktatóként egyre több lehetőséget kapott tantermi előadások tar-

tására, elsősorban a szív- és vesebetegségek témakörébe tartozó előadásokat kedvelte. Szakmai felkészültségét segítette, hogy 1969-ben klinikai nefrológiai kutatás folytatására 2 és fél hónapos tanulmányúton vehetett részt Angliában.

1968-ban alapította meg az Egészségügyi Minisztérium az Országos Belgyógyászati Intézetet, az első igazgató Gömöri Pál professzor lett, igazgatóhelyettesi megbízást pedig Juhász István kapott. E megbízatását ugyancsak nyugdíjba vonulásáig megtartotta. 1970-ben egyetemi docensi, 1973-ban egyetemi tanári kinevezést kapott. Tudományos eredményeinek döntő részét a klinika Petrányi professzor által vezetett időszakában érte el. A klinika endokrinológiai részlegével közösen országos hálózat kialakításában vett részt a hypertonia diagnosztikájára és szűrésére. Több közvetlen munkatársa jelentős sikereket, nemzetközi elismerést ért el, majd tudományos fokozatot is szerzett a hypertonia patomechanizmusának kutatásában.

Több hazai tudományos társaság tagja volt, a Magyar Belgyógyász Társaság elnökségében, s a Magyar Nefrológus Társaság vezetőségében is aktívan tevékenykedett.

Orvospublicisztikai tevékenységét mint az Orvostudományok főszerkesztője fejtette ki, melynek újjászülésétől 1994-ig volt fáradhatatlan munkatársa. Rengeteg egyéb elfoglaltsága mellett a lapszerkesztés nehéz és fáradságos munkáját egyetlen pillanatra sem hanyagolta el. Minden egyes dolgozatot messzemenő lelkiismeretes munkával bírálta el. Valamennyi szerző segítőkész barátja, egyben szigorú bírálója volt, mert mindvégig szívügyének tekintette az orvoskollégák képzését, tudásuk fejlesztését a betegek gyógyítása érdekében.

Kiváló szakmai munkáját jellemzik tudományos dolgozatai (mintegy száz), könyvfejezetei, kitérítései. Legfontosabb kitérítései: Munka Érdemrend ezüst fokozat (1965), Kiváló Orvos (1968), Pro Universitate Emlékérem, Debreceni Orvostudományi Egyetem (1976), Munka Érdemrend arany fokozat (1979), Török Eszter Emlékérem (1996).

Példamutató szakmai munkája mellett empátiakészsége, önképzéssel szerzett általános műveltsége, meleg, emberi humora egyedi és felejthetetlen marad számunkra.

Fehér János dr.

Erős, krónikus fájdalomakra:

M-ESLON®

...amit tudnia kell

ERŐS OPIOID

M-ESLON®

+/- nem opioid
+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

gyenge opioid

+/- nem opioid
+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

nem opioid

+/- adjuvánsok

fájdalom

M-ESLON® 100 mg

10, 30, 60, 100 mg retard kapszula

Tudja amit tudnia kell



Cancer pain relief, WHO Expert Committee,
Genova 1986.

- a megfelelő hatóanyag
- orális alkalmazhatóság
- 24 órás fájdalommentesség
- napi kétszeri adagolás
- individuális dozírozás lehetősége

További információ beszerezhető:



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel: 260-2282 fax: 265-2192

Gasztroenterológia

**Helicobacter pylori fertőzés hatna-
pos eradikációja, nem-kórházi pra-
xisban.** Seelis, R. E. A., Dohmen, W.
(Gasztroenterológus szakorvosi pra-
xis és általános orvosi oktató praxis,
Aachen): DMW, 1998, 123, 103.

A Sydney-ben, 1990-ben lezajlott Gastroenterológiai Világkongresszuson új gastritis elméletet dolgoztak ki, melynek legfőbb újdonsága a Helicobacter pylori (H. p.) fertőzés kóroki elfogadása volt. Azóta számtalan közlemény foglalkozott a H. p. kiirtásának lehetőségeivel, módszereivel. Jelentős számú – egyedül hatékonynak tartott – kezelési kombinációt ajánlottak hazai és külföldi szerzők.

Az is közzismert, hogy a családon kívüli praxisban jelentkező betegekben a H. p. fertőzés és a peptikus fekély gyakori oka a felső hasi panaszoknak. Szerzők a H. p. státust (urease gyors teszt, antrum és corpus biopszia), valamint a fekély jelenlétét vizsgálták endoszkóppal 1242 hasi panaszokkal jelentkező betegben. A H. p. pozitív és fekélyes betegek, ill. erosív gastritis betegek kettős vagy hármas terápiában részesültek (lansoprazole, ill. pantoprazole, 1 vagy 2 antibiotikummal: amoxicillin, clarithromycin, azithromycin, tinidazole), kontrollált compliance mellett. Összesen 9 különböző kombinációt vizsgáltak.

Az összes vizsgált betegcsoportban 45,9% volt a H. p. infekció aránya, 49,9 éves átlagéletkor mellett. A heveny fekély 10,4%-ban fordult elő (A 129 ulcusos között 89,2%-os volt a H. p. pozitívitas, míg az összes H. p. pozitív eset 20,1%-a volt fekélybeteg). 194 beteg részesült eradikációs kezelésben, közülük 62-en egy új, 6 napos kezelést kaptak (1 × 500 mg azithromycin), 1 × 2000 mg/nap Tinidazole, 2 × 40 mg pantoprazole). Ebben a csoportban az eradikációs arány 92% (intention to treat), ill. 93% (per protocol) volt, ami igen kedvező. Szerzők a rövid 6 napos hármas kombinációt ajánlják kevés mellékhatása, olcsósága és rövidsége miatt. Ez utóbbi igen kedvező compliancet biztosít, a háziorvosi praxisban nagyon megfelelő kezelési eljárásnak tartják.

Lassan a H. p. kezelés kérdése körül a véletek kezdenek eltűnni, körvonalazódnak a fontos kérdésekben (mikor, milyen betegeket eradikáljunk, milyen gyógyszerekkel) követendő állásfoglalások. Ebben segíthet a szerzők által közölt tanulmány, mely igen kedvező eredményeket publikál.

Farkas Iván dr.

Fájdalommentes vékonybél ischaemia hasmenéssel és súlyvesztéssel. Jones, D. E. J. és mtsai (Department of Medicine, University of Newcastle, Newcastle-upon-Tyne, Egyesült Királyság): Am. J. Gastroenterol., 1998, 93, 653.

A vékonybél idült ischaemiája általában úgy szerepel az irodalomban, mint étkezésre fellépő hasi fájdalom (intestinalis angina). A szerzők 2 betege is vékonybél ischaemiában szenvedett, azonban, a tünetek vizes hasmenésben és súlyvesztésben nyilvánultak meg, fájdalom nélkül.

Első betegük 65 éves nő, aki másfél év alatt 4 kg-t fogyott s naponta 6 × van híg, vizes széklete. Kórelőzményében enyhe hypertonia és diverticulosis szerepel. Széklettenyésztés, rectalis biopsia eltérés nélkül; mindössze enyhe hypokalaemia és hypalbuminaemia mutatható ki. Két hónap múlva sürgős felvétel kifejezett gyengeség miatt: ekkor kálium szintje mindössze 1,8 mmol/l. Eddig még 14 kg-t fogyott s naponta 15 vizes székletet ürít. Székletzsír-, alsó bélendoszkopia és duodenalis biopsia nem mutat kóros eredményt; CT-vel idült hasnyálmirigygyulladás kizárható. Vastagbélükrözés: normális coecum; biopsia: enyhe haemorrhagiás jelek. Majd a jobb alsó hasi quadránsban fájdalom lépett fel. Emiatt, valamint a bélhangok miatt explorációra kényszerültek, melynek során vékonybél-infarcerációt találtak s ezért resectiót végeztek. A beteg 3 nap múlva meghalt, de csak a legutóbbi időben volt hasi fájdalma, amikor a bél ischaemiához infarceratio társult.

Második betegük 66 éves nő, kinek kórelőzményében fél éve lelhető fel

hasi puffadás és vizes hasmenés, naponta 4 ×, vér- és nyákvérzés nélkül. Étvágya gyengébb, fogyott 3 kg-ot, de hasi fájdalma nincs. Májműködés, elektrolitszint, széketzsírtartalom és bélflóra normális, süllyedése: 18 mm/h. Radiologia: a kolonban diverticulosis, de a vékonybél nem mutat kórosat. CT: hasnyálmirigy eltérés nélkül. Étrendi kezelés nem javít a beteg állapotán és súlya tovább csökken. Fél évvel később sincs hasi fájdalom, azonban, naponta 6 × van híg széklete és 10 kg-ot fogy, melyet újabb 2 hét múlva még 6 kg súlycsökkenés követ. Emiatt mesenterialis angiographiát végeznek, mely az arteria coeliaca törzs és az art. mesenterica superior teljes, valamint az art. mesenterica inferior 90%-os elzáródását mutatja. Kezelés: közös iliaca-mesenterialis verőeres bypass, mely jó eredménnyel jár: a diarrhoea megszűnik s a beteg súlya 13 kg-mal nő; hasi fájdalom továbbra sincs.

A vékonybél ischaemia korai felismerése és revascularisatioja eredményes: az 5 éves túlélés 79%-os. Ha ez késik, romlik a kórjóslat az infarceratio kockázata miatt.

Betegeik kórrajza arra utal: nem ritka a vékonybél ischaemia „intestinalis anginás” fájdalmak nélkül. Ilyenkor az infectio nélküli, gyakori vizes hasmenés és a súlyvesztés keltetheti fel a vékonybél ischaemia gyanúját, melyet az angiographia bizonyít. Annál inkább fontos ennek hangsúlyozása, mert a conventionalis hasi vizsgálat, a duodenum vagy a vastagbél szövettani vizsgálata általában nem segít felfedni a valódi kórokat. Tágabban kell tehát értelmezni az idült vékonybél ischaemia klinikai képét, mint eddig, ide sorolva a fájdalommentes megjelenési formákat is, törekedve a mielőbbi felismerésre, mert csak ekkor biztató a kórjóslat.

Major László dr.

Diabeteses ketoacidosis, hyperlipidaemia és heveny hasnyálmirigygyulladás: rejtélyes triász. Satheesh, N., Pitchumoni, C. S. (Division of Gastroenterology, Our Lady of Mercy Medical Center, and New York Medical College, Bronx, New York, USA): Am. J. Gastroenterol., 1997, 92, 1560.

A rokonság az akut pankreatitis (AP), a hyperlipaemia (HL) és a diabetes ketoacidosis (DKA) között eléggé complex. Ugyanakkor tisztázatlan, hogyan vezethet a DKA-ban fellépő HL AP-hez. A szerzők 3 saját betegük kórlefolrásán próbálták e kérdést tanulmányozni.

Mindhárom betegük nem alkoholisták, cukorbeteg férfi, 34–47 év közötti, kiknek heveny epigastriális fájdalommal járó panaszai 1–3 nappal korábban kezdődtek. Felvételi laboratóriumi leleteik: serum amylase szint: 186–455 E/l (norm.: 44–128 E/l), lipase: 39–166 (norm.: 10–24), vércukor: 339–860 mg/dl, triglycerid: 625–1710 mg/dl, cholesterol érték: 346–513 mg/dl. A CT-vizsgálat mindhárom betegen hasnyálmirigy-oedemát mutatott – 2 esetben környező szövetekben is – mely egyértelműen heveny gyulladásra utalt. Mindegyik serumban ++++ ketonpositivitást találtak, ugyanakkor egy esetben sem volt epehólyag vagy epeút rendellenesség. Kezelés: kellő mennyiségű és minőségű folyadékbevitel + insulin, melyre klinikai és laboratóriumi javulás következett (utóbbi értelemszerűen később, így pl. 1 hét múlva a serum triglycerid-szint 250–274 mg/dl-re, míg a cholesterol-érték 254–284 mg/dl-re csökkent.) Kezdetben mindhárom betegükben kimutatható volt az AP, HL és a DKA együttese s ugyancsak jelen volt az AP-t igazoló CT kép. Így szerzők szerint a DKA volt az elsődleges történet, melyet a HL, majd az AP követett. Közismert, hogy DKA-ban gyakori a HL: a szerzők 2 betegében is 1000 mg/dl feletti volt ennek mértéke. A harmadik beteg 625-ös értékének hátterében valószínűleg a hosszabb ideje szedett gemfibrozil therapia állt. A HL és AP közötti okozati összefüggés ismert, jóllehet az exact pathogenesis tisztázatlan. Ugyancsak ismert a hasnyálmirigy zsírembóliájának, illetve, súlyos atherosclerosisának pancreas ischaemiához vezető hatása. Betegeik serum triglycerid szintje 500 mg/dl feletti volt. (A még szóba jöhető epe- vagy alkohol eredet kizárható volt, így betegekben teljesen ésszerű a HL aetiologia). Érdekes, hogy AP esetén a serum amylase szint a betegek felében normális. (Ezt a fals „normamylasaemiát” a serumban levő inhibitorok okozzák). A betegekben

észlelt aránylag mérsékeltfokú amylase szintemelkedést valószínűleg a HL okozta.

Elméletileg felmerül az is, hogy AP-hez csatlakozik a DKA és a HL, de ez ritka, valamint, hogy a HL vezetne AP-hez s ehhez szövődne a DKA. A szerzők betegekben azonban valószínűtlen, hogy triglyceridszintjük lett volna a primum movens. A harmadik lehetőség is kizárható, hogy t. i. a DKA váltotta volna ki az AP-t és a HL-t is, tekintve, hogy nincs ilyen közvetlenül indukáló képessége. Így biztosak abban, hogy betegekben a DKA eredményezett kifejezett HL-t, mely aztán AP kialakulásához vezetett, annak megfelelő klinikai, laboratóriumi és CT jeleivel.

A szerzők aláhúzzák a CT-vizsgálat kórjelző értékét, tekintve, hogy a serum amylase szint normál értéket mutathat.

Major László dr.

Toxicus megacolon. Sheth, S. G., LaMont, J. T. (Div. Gastroent. Harvard Med. School, Boston, USA): Lancet, 1998, 351, 509.

A gyulladásos bélbetegség életveszélyes szövödményét, a toxicus megacolon 1950-ben írták le. Pontos incidencia nem állapítható meg. 1–5%-ra tartották colitis ulcerosában és Crohn-betegségben, de a korai diagnosztika fejlődésével ez csökkenő tendenciát mutat. Egyéb colitisekben is (Clostridium difficile, ischaemiás colitis, AIDS, cytomegalia stb.) is előfordulhat. A kórkép patomechanizmusának alapja a bél mucosa gyulladásának betörése a bél fal simaizomrétegébe, amely bélparalysist, dilatatiót okoz. Ez nem jár feltétlenül a plexus myentericus károsodásával és a hypokalaemiának sincsen jelentős szerepe.

Utóbbi idők kutatásai szerint a neutrophil sejtekből felszabaduló nitrogén-oxid bénítja meg a bél simaizomrétegét. Széles spektrumú antibiotikum, steroid a nitrogén-oxid szintetáz bénításával megelőzheti a toxicus megacolon kialakulását.

A histologiai vizsgálat a legsúlyosabb elváltozást Clostridium difficile okozta pseudomembranosus colitisben mutatja: sejtnecrosist, myocyt degeneratiót, ischaemiát, fekélyes

plakkokat, a nyálkahártya denudációját láthatjuk. A klinikai kép pancolitisre utal és a betegség fellépését követően 3 hónap–1 éven belül alakul ki leggyakrabban. Terápiarezisztens, súlyos véres hasmenés jellemzi. Előzetes opiát, antidepresszáns kezelés fokozza a rizikót. Irrigoscopia, colonoscopia is előidézheti. Az 5-ASA és steroid kezelés hirtelen elhagyása is kiválthatja. Fizikális vizsgálattal láz, tachycardia, tudatzavar, hypotensio, diffúz hasi fájdalom és puffadás, esetleg peritoneális tünetek észlelhetők. A laboratóriumi tünetek közül az anaemia, leucocytosis, balra tolt minőségi vérkép jellemző, de sepsisben, AIDS-ben neutropenia dominálhat. Hypokalaemia, hypalbuminaemia, magas Westgreen, CRP jellemzi. Metabolikus alkalosis rossz prognózist jelent. Nativ hasi rtg-felvétel a diagnózis alapja. A jobb colonfél 6 cm-nél tágabb, néha akár 15 cm-es is lehet. Döntő azonban a beteg általános állapota. Az ultrahang vizsgálat is segítséget nyújthat a diagnózisban és főként a betegség követésében. A hasi CT kimutathatja az egyéb kísérő hasi elváltozásokat, vagy a clostridium difficile okozta bél fal megvastagodást.

A diagnózis megállapításához az anamnesztikus adatok (colitis ulcerosa, vérzés, utazás, gyógyszerek, fertőzések, perianális elváltozások, arthritis, iritis, bőrtünetek) alapvetőek. Egyesek végeznek sygmoidoscopyt, sőt coloscopyt is, de szerzők ezt túl rizikósnak tartják.

A kezelés célja a dilatatio és a perforatio veszélyének a megszüntetése. Mivel a betegek 50%-a is műtétre kerülhet, igen fontos a rendszeres sebészeti konzultáció. A beteget intenzív osztályon kell elhelyezni, a tudati állapot, vérkép monitorozásával és 12 óránként nativ hasi felvétel készítésével. Decompressio céljából nasogastriacus szondát kell vezetni és csak infúzió keresztül juttatható be tápanyag a beteg szervezetébe. Stress-ulcus és thrombosis profilaxis szükséges H₂-blokkoló adásával és rugalmas pólya, esetleg subcutan kis dózisú heparin adásával. Széles spektrumú antibiotikum, valamint colitis ulcerosában 6–8 óránként 100 mg hydrocortison vagy equivalens steroid adandó vénásan. Egyesek corticotropin adását részesítik előnyben. Refrakter esetben cyclosporin is megkísérélhető, bár e szerrrel még nincs

kellő tapasztalat. Egyesek fizikális manővereket (a beteg forgatása, vagy térd könyök helyzet) is javasolnak. Főként akkor ajánlatos, ha nem a toxicus tünetek dominálnak. 48–72 órán túli láz perforációra, abscessusra utal. Masszív vérzés, a toxicus és dilatatív tünetek fokozódása ugyancsak sebészi beavatkozást igényel. Egyes szerzők 72 órán túl is (maximum 7 napig) kezelik konzervatív a beteget, ha állapotuk nem rosszabbodik és perforatio kizárható.

A műtét totalis colectomia ileostomával. A mortalitás kezdetben 2–8%, de perforatio esetén 40% felett van. Clostridium difficile aetiologia esetén (amelynek legnagyobb műtéti mortalitása volt) egy munkacsoport két esetben coloscoppal sikeres decompressiót végzett. Az összmortalitás egy 1976-os 604 esetet feldolgozó közlemény alapján 27% volt a konzervatív és 19% a sebészileg kezelt esetekben, amely a diagnosztika és az intenzív terápia javulásával egyes centrumokban 0–2%-ra csökkent.

Székely György dr.

Allergológia

Az allergia diagnózisa. Rusznák, Cs., Davies, R. J. (Dept. of Asthma and Allergy, London Chest Hospital, London, Anglia): BMJ, 1998, 316, 686.

Az allergiás betegségek gyakoriak és prevalenciájuk világszerte folyamatosan nő. A betegségcsoportból leggyakoribb az allergiás rhinitis, de az alsó légutak, a bőr és a gyomor-bél traktus érintettsége sem ritka. Az aktuális allergén ismerete a beteg kezelése és a környezeti ártalom mérséklését célzó intézkedések szempontjából egyaránt fontos.

Azonnali reakció esetén a tünetek és az allergén közötti kapcsolat könnyen felismerhető. Az esetek 25–50%-ában észlelhető ún. késői reakció azonban az ok-okozati összefüggés megállapítását nehezíti. Ismétlődő expozíció esetén a tünetek hamarabb és súlyosabb formában jelentkeznek.

Allergiás betegség kialakulására predisponál a családi előfordulás, a belső (nedves, rosszul szellőző lakás, nem kellően tisztított ágynemű, háziállatok, dohányfüst, szabálytalanul

szerelt gázüzemű fűtőkészülékek) és külső (fű- és fapollen, kipufogó gáz) környezeti, illetve munkahelyi (vegyi anyagok, laboratóriumi állatok, gyanta, fapor, biológiai enzimek) ártalom

Az allergiás betegségek kórismezésében az anamnézis döntő jelentőségű. Külön kérdést igényel a családi kórelőzmény; az esetleges régebbi allergiás betegségek; az aktuális tünetek gyakorisága, erőssége, időtartama, szezonaritása; a táplálkozási szokások; aszpirin, tartósítók és színezőanyag intolerancia; a jelenlegi gyógyszeres kezelés; az otthoni, külső és munkahelyi környezet. Az in vivo allergiás próbák közül a prick tesztet alkalmazzák leggyakrabban, amely elsősorban inhalációs, étel és foglalkozási allergének kimutatására alkalmas. Eredményét mindig a klinikummal együtt kell értékelni, kétes esetben tanácsos szakorvoshoz fordulni. A prick teszt előnye, hogy fájdalommentes, a beteg számára is informatív, a mellékhatás ritka. Hátránya, hogy az alkalmazott gyógyszeres kezelés (pl. antihisztamin) esetén az eredmény tévesen negatív lehet, bőrtünetek esetén nehezen értékelhető, valamint, hogy az esetleges, bár ritkán előforduló szisztémás reakció elhárítására fel kell készülni (adrenalin).

Intracutan próba végzése gyógyszer- és méregallergia esetén indikált. Ezt a vizsgálatot mindig centrumban kell végrehajtani. A tapasz próba allergiás kontakt dermatitis kórismezésére, a provokációs teszt hörgő, orr, kötőhártya szenzibilizálásának kimutatására alkalmas.

Az in vitro vizsgálatok közül legfontosabb az allergénspecifikus IgE meghatározás, amely különböző módszerekkel (RAST, CAP-RAST, ELISA) történhet. Előnye, hogy eredményét az alkalmazott kezelés, illetve a bőrelváltozás nem befolyásolja, biztonságos és specifikus. Hátránya, hogy eredménye nem azonnal hozzáférhető, valamint drága. Az ún. alternatív allergiás próbák (biorezisztencia, hajanalízis stb.) értéke tudományosan nem bizonyított.

Károlyi Alice dr.

Az allergia epidemiológiája. Jarvis, D., Burney, P. (United Medical and Dental Schools, London, Anglia): BMJ, 1989, 316, 607

Az atópia leggyakrabban az asztmával, allergiás rhinitisszel és az ekcémával kapcsolatban merül fel, de nem minden atópiás egyénben jelennek meg ténylegesen is az allergia klinikai jelei, viszont utóbbiak meglete esetében is a számos környezeti allergén irányában elvégzett specifikus IgE vizsgálat bizonyos egyéneknél negatív lehet. Ez elsősorban asztma esetében igaz.

Az allergiás megbetegedések között vitathatatlanul az asztma a leg súlyosabb – Angliában és Walesben évente 100 000-en kerülnek kórházba ezzel a diagnózissal – és alkalmanként halálos kimenetelű is lehet. 1995-ben 137, 45 év alatti beteg halt meg ebben a betegségben. Az idősebb korosztály diagnózist zavaró tényezői ebben a korosztályban biztosan nem jelentkeznek. Az 1960-as években igen megnőtt az asztma mortalitása, valószínűleg a nem-szelektív β -agonisták túlzott alkalmazása következtében. Az újabb hasonlóan magas mortalitású adatok – Nagy-Britannia, Franciaország, USA – háttérben a megnövekedett prevalencia, az asztma súlyosságának fokozódása, illetve az elégtelen egészségügyi ellátás állhatnak. Angliában és Walesben a hasonlóan emelkedő mortalitási adatok az 1990-es években csökkenő tendenciát mutattak.

Az allergiás rhinitis és az ekcéma morbiditási mutatói szintén magasak, amelyet a háziorvosi tevékenység statisztikai mutatói és a betegek csökkent életminősége jól tükröznek.

Az atópiás betegségek prevalenciája világszerte megnövekedett az utóbbi 20–30 évben. A diagnosztizált és a feltételezett gyermekkori asztmás betegek száma Nagy-Britanniában évente 5%-kal növekszik, de hasonló tendenciát észleltek Svédországban, Svájcban, Norvégiában, Ausztráliában, az USA-ban, Új-Zélandon és Taibeiben. Az okok között a népesség ismereteinek bővülése és az orvoslal való gyakoribb megjelenési arány egyaránt szerepelhet. Az objektív adatokat vizsgáló néhány tanulmány szerint a háttérben valóban a betegség gyakoribbá válása állhat. Kevés objektív adat áll rendelkezésre a felnőttkori asztma prevalenciájáról, bár a finnországi, svéd és izraeli újoncok körében növekvő tendenciát regisztráltak. Az asztma prevalenciájának növekedéséről beszámoló tanul-

mányok többsége a többi allergiás kórkép – allergiás rhinitis és ekcéma – előfordulási gyakoriságát is magasabbnak találta. Nagy-Britanniában pl. az ekcéma előfordulása az 5 év alatti gyermekek körében az anya adatai alapján – különböző mintákban – 5,1%, 7,3% és 12,2% volt. Az allergiás betegségek emelkedő incidenciája jól tükröződött az egészségügyi szolgáltatások különböző szintjein (házi orvosi órák, kórházi felvételek száma, gyógyszerfogyasztás). Az atópia fokozott előfordulása nem annyira egy bizonyos, hanem számos allergénnel való szenzitizáltsággal hozható összefüggésbe. Nagy-Britanniában az allergénexpozíciós adatok nem magyarázzák az emelkedő tendenciát, így bizonyos mértékben az okok tisztázatlanok.

Hosszú ideig a prevalencia vizsgálatára nem álltak rendelkezésre standardizált módszerek. Két jelentősebb kezdeményezés – Európai Közöség Légzőszervi betegségek Felmérése (ECRHS) és Nemzetközi Gyermekekori Asthma és Allergia Vizsgálat (ISAAC) – a felnőtt- és a gyermekekori betegségek prevalenciájának vizsgálatára standardizált protokollt dolgozott ki. Előbbi jelentős földrajzi eltéréseket talált a felnőttkori asthma és az orr allergiás betegségeinek prevalenciájában. Gyakoribb előfordulást észleltek Új-Zélandon, Ausztráliában és az Egyesült Államokban, mint Európában, ahol szintén nagyok az eltérések. Utóbbi jelentése még nem áll teljes mértékben rendelkezésre, de az előzetes adatok szerint a súlyos gyermekkori asthma gyakoribb Új-Zélandon és Ausztráliában, mint Nyugat-Sussexben és a németországi Bochumban.

Rizikó faktorok:

– Genetikai tényezők:

Az össz IgE-koncentráció (5-ös kromoszóma), a specifikus IgE-koncentráció (részben a 11q kromoszóma) és a bronchialis hiperreaktivitás bizonyos mértékben genetikai kontroll alatt áll. Habár a genetikai tényezők fontos szerepet játszanak az allergiás betegségekben, nem valószínű, hogy az elmúlt évtizedekben tapasztalt incidencianövekedés, vagy a hasonló genetikai állományú emberek között a prevalenciában kialakult jelentős földrajzi különbségek genetikai faktorokkal magyarázhatóak lennének.

– Kor és nem:

Az asthma gyakoribb gyermekkorban, mint felnőttkorban. A gyermekkori betegség súlyossági foka befolyásolja a későbbi tüneteket (ageing effect). Fiúkban magasabb az atópia, asthma és az allergiás rhinitis prevalenciája, mint lányokban, de a későbbi élet folyamán ez a különbség kevésbé nyilvánvaló.

– Fertőzés:

Az asthma exacerbációk 80%-ának hátterében vírusfertőzés áll. Ez az egységes klinikai megfigyelés azonban utóbbinak az atópia patomechanizmusában betöltött szerepére vonatkoztatva már nem ilyen egyértelmű. Bizonyos megfigyelések szerint a kiállott fertőzések védelmet jelentenek az allergiás betegségekkel szemben.

– Allergénexpozíció:

A csecsemőkori allergénterhelés nagyobb rizikót jelenthet a szenzitizáltság kialakulásában, mint a későbbi életkorokban való expozíció, azonban arra nincs bizonyíték, hogy a csecsemőkori alacsony allergénterhelés csökkentené az allergiás betegségek kialakulásának veszélyét.

Asthma epidémiák kitörését figyelték meg több alkalommal extrém magas légköri allergénkoncentráció esetén: Barcelonában a kikötői szójababkirakodás kapcsán, illetve 1994-ben Nagy-Britanniában egy heves vihart követően, amikor a légköri fűpollenekből fűallergén aeroszol szabadult fel. Nagy-Britanniában – elsősorban fiatalabb korúakban – nyáron és ősszel magasabb az asthmahalálózás, mint télen. Az allergiás betegségekben a leggyakoribb szenzitizáló allergén a háziporotka, amely egyben a leggyakoribb kiváltó és súlyosbító tényező asthmában és ekcémában. Más országokban egyéb allergének – macskaszőr, fűpollen gombaspórák – a meghatározóak. 15 esetből egyben foglalkozás allergén a felelős az asthma kialakulásáért.

– Diéta:

A fejlett országokban az elmúlt 20 évben jelentős mértékű diétás változások mentek végbe, mivel bizonyos élelmiszerekkel – tej, tojás, hal – kapcsolatos gyermekkori érzékenység egyre gyakrabban fordult elő. Felnőttkorban a nem ritka élelmiszerintolerancia provokációval ritkán bizonyítható. Eliminációs diétával bi-

zonyos allergiás betegségek súlyosságát csökkenthető.

Hirschberg Andor dr.

Sebészet

A gyűrűbloká, a penis dorsalis vezetési bloká és a helyi anaesthesia összehasonlítása az újszülöttkori circumcisiok műtéteinél. (Randomizált, kontrollált tanulmány.) Lander, J. és mtsai (Faculties of Medicine and Nursing University of Alberta, Edmonton, Canada): JAMA, 1997, 278, 2157.

A 6 háromhasábos oldalra terjedő dolgozat igen komplikált, de referáló véleménye szerint nehezen értékelhető módon hasonlítja össze a újszülött egyébként is nehezen értékelhető fájdalomreakcióit a különböző érzéstelenítő eljárások között. Ezek a penis tövének körkörös alkalmazott subcutan alkalmazott local anaesthesia, a penis tövének a mélyben futó idegek vezetési blokája és a helyi EMLA (Eutectic Mixture of Local Anesthetic) kenőcs a penis testére történő kenésével. Az egyetlen objektívnek ítélt megállapítás, hogy a methemoglobinemia képződés kockázata a novocain anyagok injekciója után továbbra is csak teoretikus marad, kellő signifikancia hiányában. Az egész, már említett komplikált összehasonlítás folyamat olvasása közben, az olvasónak olyan érzése támadhat, mintha az említett kenőcs előnyös alkalmazásának bizonyítása lenne megkísérelve. Szerencsére vagy szerencsés módon azonban szerzők a munka 6. oldalának utolsó rövid bekezdéseiben megállapítják, hogy valószínűleg a kenőcs nem hatol elég mélyen a bőr alá, hogy jobb hatást érjen el, mint a többi régebben használatos módszer. Ugyancsak megállapítják, hogy minden érzéstelenítés nélkül végzett újszülöttkori körülmetélés nem igazán ajánlatos, annak ellenére, hogy az így beavatkozók állítása szerint maga az érzéstelenítés is legalább annyi fájdalmat és kellemetlenséget okoz, mint maga a szinte másodpercek alatt végzett újszülöttkori körülmetélés.

[Ref.: Noha a dolgozat tulajdonképpen több évtizedes ismereteinket erősíti meg, mégis ajánlja annak elol-

vasását azért, hogy megtudjuk, áldozatkész szerzők mennyi munkát, energiát és anyagiakat képesek fordítani fenti cél elérésére, továbbá jó nevű folyóirat ugyancsak ennek közlésére.]

Kontor Elemér dr.

Ischiopagus tripus összenőtt kettes ikrek sikeres szétválasztása a hasfalzárás és tripus végtag használat módszereinek összehasonlító vizsgálata. Doski, J. J. és mtsai (Department of Pediatric Surgery, 59 MDW/PSSG, 2200 Bergquist Dr. Suite 1, Lackland AFB, TX 78236-5300, USA): J. Pediatr. Surg., 1997, 32, 1761.

A 31 éves 4 × terhest a 28. héten vizsgálták ultrahanggal polyhydramnion miatt és ischiopagus tripus összenőtt kettes ikreket állapítottak meg. A terhesség 35. hetében elektív császármetszéssel hozták világra a 6 kg-os xipho-omphalo-ishiopagus tripus kettes 135°-os szögben a szegycsonttól lefelé összenőtt lányokat. A medencéből két normális alsó végtag nőtt ki, a tripus végtag az ikrek mögött volt, egy megnagyobbodott femurt, egy tibiát, egy fibulát, összefolyt sarkat és két félig alakult lábat tartalmazott. Az A ikernek urogenitalis sinusa, a B-nek pedig két megnagyobbodott gátnyílása volt: egy cloaca rectovaginalis fistulával. Az ikreknek két elkülönült szívük volt, a szívburok és rekesz egy része közös volt. A gyomor-bélcsatorna felső része a két ikerben elkülönült, a Meckel diverticulumtól lefelé közös volt. Mindkét ikernek egy-egy veséje volt, mindkettő húgyvezetéke a B iker hólyagjába szájadozott. A haskérületét levegő insufflációval a tripus végtag bőrét pedig subcutan sóoldattal tágitották hónapokon át, hogy elegendő bőr álljon rendelkezésre a műtét idején. Öt hónapos korban választották szét az ikreket gyermekgyógyász, ortopéd-, plasztikai sebész és urológus segítségével. A tripus combcsontot hosszában felezték, a térd alatt lévő csontokat eltávolították. A bonyolult műtétek után az A iker 2 éves korában aktív, intelligens gyermek. Vizelet incontinens, a hólyag kapacitása csökkent. A hólyagnyak rekonstrukcióját tervezik a coecumot és appendixet felhasználva. A jobb alsó végtag térdtől

hiányzik. Járókészüléket használ. A B iker szintén aktív, intelligens. Az urodinamikája normális. A bal alsó végtag térdtől lefelé hiányzik.

[Ref.: A nagyon bonyolult, többször kiegészítésre szoruló műtét beavatkozásokkal sikerült az összenőtt ikrekből két rokkantat produkálni, akik életének minősége vitatható. Példájuk igazolja a 2. trimeszter elején végzendő ultrahangvizsgálat szükségességét.]

Jakobovits Antal dr.

Az anorectum és a gát funkcionális vizsgálata. Ommer, A., Köhler, A., Athanasiadis, S. (Coloproctologische Klinik, St. Joseph-Hospital Duisburg-Laar, Németország): Dtsch. Med. Wschr., 1998, 123, 537.

A gát és az anorectum leggyakoribb funkcionális zavarai az idiopátiás inkontinencia, a krónikus obstipáció, a prolapsus szindrómák és az idiopátiás krónikus perineális fájdalmak. Ezeknek a vizsgálatát ismertetik rövid tanulmányukban a német szerzők. Első lépésként a részletes anamnézis felvétel történik. Döntőek a beteg panaszai és ezeknek súlyossága. Részletesen feltérképezik a székletürítés gyakoriságát, a székletek konzisztenciáját és az esetleges székletürítési panaszokat. Elsősorban azt állapítják meg, hogy inkontinencia vagy obstipáció áll-e a panaszok hátterében. Az inkontinencia fokát a Jorge és Wexler táblázat alapján határozzák meg. Az obstipáció mértékének kimutatására nem áll rendelkezésre az összes tényezőt figyelembe vevő beosztás. Fontosak a gáton korábban végzett műtétek, a nőknél a szülések száma és az esetleges szövődmények. Az anamnézis után történik a régió vizsgálata: megtekintés és rectális digitális vizsgálat. A rectális digitális vizsgálat során megítélik a külső és a belső sphinctergyűrű tágasságát, nyugalmi és kontrakciós nyomását. Tapintással felismerhetők a korábbi szülések vagy műtétek során létrejött sphincter elváltozások. A kiegészítő hüvelyi vizsgálat során rectokelet fedezhetünk fel – ez utóbbi igen gyakori idős nőbetegnél, de különösebb kórtani jelentősége nincs. Az organikus elváltozásokat minden esetben ki kell zárni (fissura, tumor stb.) a további

vizsgálatok előtt. A gát szerkezeti elváltozásai csak megfelelő panaszokkal együtt tekinthetők kórosnak. Hangsúlyozzák, hogy az anamnézis és a fizikális vizsgálat után általában meghatározható a fő betegségcsoport, ami a műszeres vizsgálatokkal pontosítható.

A leggyakrabban használt műszeres vizsgálat az anorectális manometria. Ennek során mérni lehet az anális nyugalmi és kontrakciós nyomást. Így a bevezetett terápia hatását dokumentálni lehet, ugyanakkor, tervezett mély rectum rezekció előtt felvilágosítást adhat a várható sphincterműködésről. A nervus pudendus idegzi be a gátat és sérülése (pl. szülés) esetén ún. idiopátiás inkontinencia működéséről, állapotáról. A meghosszabbodott latenciaidő kedvezőtlen prognózist jelent. A gáti izomzat elektromyográfiás vizsgálata során a m. sphincter ani externust és a m. puborectalis vizsgálják. Az endosonográfia alkalmazása csökkentette jelentőségét a sphinctersérülések kimutatásában, de segíthet az obstipáció kivizsgálásában. A defekográfia és a defekoflometria során vizsgálatokkal mutathatók ki az olyan patomorfológiai elváltozások, mint a rectumfal intusszepciója, vagy a rectumfal külső kompressziója. A talált elváltozásokat csak az egyértelmű panaszok esetében tekinthetjük kórosnak. Az endosonográfia időközben egy jól bevált vizsgálat módszerré vált, ezért részletesen nem foglalkoznak vele. Az utóbbi időben az MR vizsgálatok előtérbe kerültek, de jelenleg még nem áll rendelkezésükre elég adat jelentőségük megítéléséhez.

Az összes vizsgálati eljárás hátránya a reprodukálhatóság alacsony foka, valamint az a tény, hogy külső tényezők nagy mértékben befolyásolják az eredményeket. Inkontinencia esetében a manometria a döntő vizsgálati eljárás. Kiegészítő vizsgálatok: a sphincterek endosonográfias vizsgálata és a n. pudendus latenciájának mérése. Krónikus obstipáció esetében a folyamat dinamikussá vizsgálata javasolt: defekometria és defekoflometria. Más funkcionális zavarok esetében, mint pl. „descending-perineum” vagy rectumprolapsus a vezető panasz (inkontinencia vagy obstipáció) alapján kell a vizsgálatokat elvégezni. Hangsúlyozzák, hogy a vizsgálatokat csak ésszerűen és cél-

szerűen szabad alkalmazni, a jól fel-
térképezett panaszok alapján.

Salló Zoltán dr.

Plasztikai sebészet

Másodlagos beavatkozás az emlőrekonstrukció kiegészítéséhez. Brunner, C. A. és mtsai (Chir. Klinik, Klinikum rechts der Isar der TU, Ismaninger Str. 22, D-81675 München, Németország): Münch. Med. Wschr., 1998, 140, 265.

Az emlőrekonstrukció az emlőeltávolítás után sok beteg számára az önértékelés és testi integritás visszaállítása. A rekonstrukció saját szövetel vagy implantátummal lehetséges. A rekonstrukciót végül bimbóplasztika és bimbódvar rekonstrukció egészíti ki.

Nagy emlő esetén gyakran nehéz egy hasonló térfogatú emlő rekonstrukciója. A keletkező asszimmetriát rendszerint az egészséges emlő redukciós plasztikájával lehet kiegyenlíteni. Az egészséges emlő megkisebbitése a rekonstrukció után 3–6 hónappal esedékes. A bimbó plasztika 3–6 hónappal később végzendő. Ez után 4–6 héttel bimbótetoválást és rendszerint újabb 6–8 héttel később még egy utótetoválást végeznek.

Megfelelő szimmetria elérése után következik a bimbóplasztika. Egyik eljárás szerint a másik emlőbimbó egy részét a rekonstrukciós oldalhoz alkalmazzák. Előfeltétel az egészséges oldali bimbó megfelelő nagysága. Előnye a helyi lebenyplasztikával szemben a lényegesen kisebb zsugorodási tendencia. A bimbódvar alakját, nagyságát, színét tetoválással érik el, két ülésben 4–6 hetes időközben ambulanter végzik, ügyelve az ellenkező oldali hasonlóságra.

Jakobovits Antal dr.

Hegkímélő technikák az emlőredukciós plasztikánál. Geishauser, M., Biemer, E. (Chir. Klinik, Klinikum rechts der Isar der TU, Ismaninger Str. 22, D-81675 München, Németország): Münch. Med. Wschr., 1998, 140, 253.

Az emlőkisebbités műtéti megoldásánál egyre fokozódnak az esztétikai

szempontok, különösen a mediterrán és dél-amerikai országokban. Az emlő redukciós plasztikákban gyakran alkalmazzák a fordított T alakú metszést, amely közepén és oldalt feltűnő heggel gyógyul. Hegkímélő redukciós plasztikák ismereteseek, de csak kis mennyiségű rezekciós anyagnál alkalmazhatók.

Az emlőhyperplasia a fokozott súlymegterhelés és rossz tartás miatt ortopéd problémákhoz vezethet a nyaki és mellkasi gerincoszlopban. A lógó mell még bőrelváltozásokat is előidézhet. Majdnem mindig jelentős a pszichés megterhelés is. A redukciós plasztikával emlő aszimmetria következhet be. A bimbó érzékenységét és motorikáját fenn kell tartani. Ezen kívül szépségeti szempontból megfelelő formát kell elérni, minimális látható heggel. A modern műtéti technikának az anatómiai és élettani körülményeket is figyelembe kell venni. Szerzők a műtétet függőleges metszésből végzik, műtét közben zsíreszívással, vagy anélkül. Műtét közben az emlő szövetét és bőrét nem szabad elválasztani, mert perfúziós zavarhoz vezethet. Az emlő redukciós plasztikánál az emlőszövet a bőrrel a felső kvadránsban összeköttetésben marad. A bőrt csak az alsó részen választják le, ott viszont egy magasabb elhelyezéssel az emlőszövetet tehermentesítik. A gyógyulás így zavarmentes. A liposuctio jobb műtét utáni eredményeket ad, az emlő újra formálódik és feljebb helyeződik. A feljebb helyeződést a térfogatcsökkentés és a szövetek lazítása megkönnyíti a felső kvadránsokban.

A rezekált emlőszövet-mennyiség felső határa rossz bőrelaszticitás esetén 800 g, jó rugalmasság esetén 1000 g emlőnként. Nagyobb mennyiség eltávolítása esetén L vagy fordított T alakú metszést ejtenek. A vérellátás zavartalan, a bimbók érzékenysége, kontraktilitása megmarad. Az esztétikus emlőforma műtét után 2–3 héttel áll be.

Jakobovits Antal dr.

Sikerkes kettes ikerterhesség és születés szabad hasizomlebeny átültetés után a terhesség 15. hetében. Johnson, P. J., Bentz, M. L. (Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Children's Hospital, 3705 Fifth

Avenue, Pittsburgh, PA 15213, USA): Plast. Reconstr. Surg., 1998, 101, 155.

A 29 éves betegnek kétoldali retinoblastomája volt, amit a bal szem orbitális exenterációjával, majd 18 hónapos korában jobb oldali besugárzással kezeltek. 1990-ben jobb felső állcsont osteosarcoma miatt maxillectomiát végeztek. Multiplex recidivák fejlődtek ki a sorozatos rezekciók, sugár- és kemoterápia ellenére. Végül a koponyaalap osteosarcoma recidiva miatt mellő craniofacialis rezekciót végeztek orbitális exenterációval. Műtét előtt tagadta a nemi életet és a terhesség lehetőségét. A hiány pótlására az egyenes hasizom függőleges myocutan lebeny készítését végezték. Eközben hasi képletet figyeltek meg és felmerült a terhesség gyanúja, amit a szívhangok és a terhességi reakció bizonyított. Műtét után az ultrahangvizsgálat hármass ikerterhességet mutatott ki. Az egyik magzat már előbb felszívódott. A megmaradt két magzat életképesnek látszott. 13 héttel később a recidiváló daganat oropharyngealis terjedést mutatott és respirációs distress fejlődött ki. A daganatot eltávolították és tracheostomiát végeztek. A 37 hetes terhességben egészséges kettes ikreket hoztak császármetszéssel világra. A beteg 4 nappal később gyógyíthatatlan helyi recidivában meghalt.

Több sebész ellenzi az egyenes hasizom transverzális lebeny készítést szaporodás korában lévő nőkben. Ezzel szemben hat betegben előfordult, hogy műtét után hétszer születtek. Akik a reprodukció korát nem tartják ellenjavallatnak, javasolják a terhességgel egy évig várni, míg a seb eléggé gyógyul és a heg érik.

Jakobovits Antal dr.

Traumatológia

Hőléggallon-balesetekből származó halálesetek és sérülések meghatározó tényezői. Cowl, C. T., Jones, M., PyLynch, C. F. és mtsai (Mayo Medical Center, Division of Preventive and Occupational Medicine, Rochester, M. N. 55905, USA): JAMA, 1998, 279, 1011.

Cl. T. Cowl és munkatársainak cikke egy, a hazánkban még csak gyer-

mekcipőben topogó sport, a hőlégballonozás során elszenvedett halálos, súlyos, könnyű balesetek elemzését adja az USA Szövetségi Repülési Nyilvántartás (Federal Aviation Administration – FAA) adatai alapján. Figyelemre méltó a sportág népszerűségének növekedése az elemzett 31 év távlatában: míg 1964-ben összesen 6 hőlégballont tartottak nyilván az USA-ban, addig ez a szám 1995-ben 7123-ra nőtt. A FAA tartja nyilván az összes, az Egyesült Államok területén és légterében bekövetkezett, repüléssel kapcsolatos balesetet, alapvetően a pilóták bejelentései alapján, a cikk valamenynyí megállapítása ezen adatok igen gondos statisztikai elemzésére épül (1964–1995 között bejelentett 495 baleset alapján).

Az elemzés első lépése a pontos definíciók felállítása a fatális, súlyos és könnyű légi baleset meghatározása érdekében. Ezt követően a különböző súlyosságú balesetek előfordulási gyakoriságát vizsgálták a baleset mechanizmusának, az éves-, évszakonkénti-, területenkénti eloszlásnak, a pilóták képzettségének, meteorológiai körülményeknek, a repülés típusának (hobby, verseny, utasszállító) függvényében. Az adatokat, illetve a köztük lévő összefüggéseket több statisztikai program segítségével dolgozták fel.

A repülés folyamán a leginkább balesetveszélyes szakasz a leszállás. A leggyakoribb (30,7%) a talajjal való ütközés (becsapódás), mely a legnagyobb valószínűséggel okoz súlyos sérülést, gyakran a kosárból való kiesés kapcsán. A második leggyakoribb (27,7%) baleset típus a magasfeszültségű vezetékekkel való ütközés, a végzetes balesetek száma ezek körében a legmagasabb. E kettőt csaknem nagyságrenddel kisebb arányban követi a fákkal (9,3%), épületekkel (6,2%), másik ballonnal (3,4%), gépjárművel való ütközés (0,5%), a vízre történő leszállás (1%), illetve azok a balesetek, melyek létrejöttében nem ütközés szerepel (13,3%).

A legsúlyosabb kimenetelű balesetek a magasfeszültségű vezetékekkel való ütközés során jöttek létre. Míg a 141 földbeütközés 2 halálos áldozatot követelt, a 130 magasfeszültségű vezetékekkel való ütközés 21 halálért volt felelős. A vezetékekkel való ütközés során gyakori a kosár kifordulása, illetve, ami még rosszabb, elektromos

szikra által okozott súlyos égési sérülések keletkezése. A vezetékekkel való ütközés során 53% esély van arra, hogy csak jelentéktelen baleset történjen, a fennmaradó esetekben viszont a fatális kimenetel valószínűsége e csoportban a legnagyobb.

A balesetek másik befolyásoló tényezője a szélsébség, illetve annak hirtelen változása, erősebb szél esetén nagyobb a súlyos/végzetes sérülések előfordulásának aránya. Nem volt szignifikáns szerepe a pilóták gyakorlottságának, a ballon nagyságának, a repülés típusának. Érthetően valamivel gyakoribbak a balesetek a nyári-ősi hónapokban, mint télen és tavasszal.

A felmérés gyenge pontja a szerzők szerint, hogy alapvetően repülőgépbalesetekre tervezett űrlapokat töltenek ki a hőlégballon balesetek után is, a kitöltés a pilóták részben szubjektív adatai alapján történik, nincs adat az esetleges alkohol-fogyasztásról a lapokon, a végleges adatbevitelt a repülésben járatlan adminisztrátorok végzik, így egyes tényezők esetleg pontatlanul kerülnek rögzítésre. A fentiek miatt pontos incidencia elemzést nem végeztek.

[Ref.: Hazai viszonylatban az ultrakönnyű repülőgépek (motoros sárkányrepülőgépek), a sárkányrepülés és a paplanernyőzés népszerűsége hozható párhuzamba a hőlégballonozás USA-beli elterjedtségével. A cikkben leírtak leginkább az ő számukra lehetnek hasznosak – lehetséges, hogy ezek az adatok a kiképzés során ismeretetésre is kerülnek. Amennyiben eddig nem történt meg, megfontolást érdemelne hasonló adatbázis létrehozása hazánkban is az ilyen jellegű sérülések nyilvántartására – ez segíthetné a tervezők munkáját és biztonságosabb felszerelések készítésében, valamint a sportok rajongóinak figyelmét is rendszeresen fel lehetne hívni a legfontosabb veszélyforrásokra.]

Az idézett cikk alapján úgy tűnik, a halálos kimenetelű balesetek leginkább a magasfeszültségű vezetékekkel való ütközés során jönnek létre, a súlyos sérülések valószínűsége a rossz földetérés után a legnagyobb.]

Egri László dr.

Az utazási szokások hatása a balesetek okozta halálózásra a fiatalok

körében Anglia és Wales területén 1985–1995 között: trend analízis. DiGuseppi, C., Li, L., Roberts, I. (Child Health Monitoring Unit, Dept. of Epidemiology, Institute of Child Health, University College London Medical School, London WC1N 1EM, Anglia): BMJ, 1998, 316, 904.

A fiatalok körében a sérülések a vezető halálózási okok. A Nemzeti Egészségügy célja, hogy a fiatalok közötti balesetekből eredő halálózását 2005-re 25%-kal csökkentse. A tanulmányban szerzők azt vizsgálták, hogyan hatnak a véletlenszerű balesetek a fiatalok halálózására.

Módszerek és eredmények. A Nemzeti Statisztikai Hivataltól anonim halálózási bizonylatokat szereztek, amelyek a 15–19 éves fiatalok balesetekből származó halálózási adatait rögzítették 1985–1995 között Anglia és Wales területén. Ezekben a feljegyzésekben szerepelt a kor, a nem, a halálózási ok és a halálózás éve. Az átlagosan megtett évi utazási távolságokra vonatkozó adatok az országos felmérésekből származnak. Kiadatlan adatokat is analizáltak az 1985–1986-os, 1989–1991-es és 1992–1994-es évekből. Meghatározták az átlagosan megtett távokat (gyalog, motorkekpáron, autón, kerékpáron). 1985–1995 között 10 530 15–19 év közötti fiatal halt meg balesetben Anglia és Wales területén. 7 954 halálózás véletlen balesetből származott, ebből 6 073 (76%) közötti baleset volt. A véletlen balesetek mortalitása 32%-kal csökkent 1985–1995 között. Nagyarányú csökkenést mutatott a motorkekpárosok halálózási aránya, 81%-ról 74%-ra, a gyalogosoké 59%-ról 36%-ra, a kerékpárosoké 57%-ról 11%-ra; az autósoknál a csökkenés nem volt jellemző: 12%-ról 9%-ra.

Az összes baleseti halálózás százalékos megoszlása: fiatal férfiaknál 79% és fiatal nőknél 21%. Ez a különböző nemi megoszlás jellemző volt az összes közlekedési balesetben. A lányok és fiúk halálózása hasonlóan csökkent a motorkekpárral, a gyalog és az autóval közlekedőknél, míg a kerékpárosok halálózási statisztikájában nagyobb csökkenést mutatott a lányok halálózási száma. Az évi megtett út távolsága csökkent a motorkekpárosoknál, a gyalogosoknál és a kerékpárosoknál, míg az autósok esetében nőtt, főleg a lányok körében.

1995-ben az autósok halálozási aránya volt a legalacsonyabb: 1,3 halálozás jutott 100 millió megtett km-re. Ezzel szemben 2,9 gyalogos, 4,3 kerékpáros és 23,9 motorkerékpáros halt meg 100 millió megtett km-en. A megtett km-re vonatkozóan a halálozás csökkenése fiúknál nagyobb mértékű volt, mint a lányok esetében (minden közlekedési csoportban).

[Ref.: A nem szándékos balesetekből származó mortalitás 32%-os csökkenése a 15–19 évesek körében 1985-től főleg a motorkerékpárosok, gyalogosok és kerékpárosok csökkenő mortalitásának volt köszönhető.]

Ezek a nagyarányú csökkenések kapcsolatban vannak a motorkerékpárral, kerékpárral és gyalogosan megtett út hosszának rövidülésével. Az autósok halálozási aránya nem csökkent annak ellenére, hogy a megtett kilométerekre vonatkoztatva 27%-kal volt kevesebb, de az autóval megtett út hossza lényegesen nőtt. Az utazási szokások lényegesen hatnak a fiatalok baleseti statisztikájára, ezért ennek a befolyásolását szolgáló célkitűzések jelentős mértékben csökkenthetnék a közúti balesetekből származó mortalitást.]

Laczkó Tibor dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Hypoxiás agykárosodás – a kockázat becslése a magzat infravörös spektroszkópiájával és pulzus oximetriával. Seelbach-Göbel, B., Heupel, M. (Department of Obstetrics and Gynecology, University of Würzburg, Josef-Schneiderstr. 4, D-97080 Würzburg, Németország): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1997, 76 Suppl., 20.

A magzati pulzus oximetria nem-invaszív módon méri az arteriális vér oxigén telítettségét (SpO_2) és a közel infravörös spektroszkópia (Near Infrared Spectroscopy = NIRS) szemi-kvantitatív módon jegyzi a vér és a szövetek oxigén-ellátottságának, valamint a magzati agy szülés alatti vér-mennyiségének változását. Szerzők a kóros szív-működési frekvencia befolyását vizsgálták az SpO_2 -re, az agy oxigén ellátottságára és a vértérfogatra. Több, mint 400 szülést ellenőriztek magzati pulzus oximetriával, 45-öt pedig szinkron NIRS-sel. Az ered-

ményeket a kardiotokegráfias elváltozásokkal, a postpartalis köldökzsinór paraméterekkel és Apgar értékekkel vetették össze. A szülés folyamán megfigyelt abnormális szív-működési frekvencia és az Apgar 1' < 7 érték, valamint az SpO_2 30% alatti értéke szignifikánsan hosszabb ideig volt észlelhető.

Az I. és II. típusú decelerációkat jellemzi az oxigenizált és a teljes haemoglobin szignifikánsan mélyebb süllyedése a kontrakciók csúcspontján, összehasonlítva a normális CTG-vel, ezalatt az SpO_2 -ben nincs különbség. A II. típusú deceleráció után az oxigenizált és teljes Hb eredeti szintje az agyban gyakran a következő méhösszehúzódnásig nem tért vissza, különösen azokban, akik postpartalis pH-ja < 7,2 volt. Jelentős negatív összefüggést találtak a postpartum pH és a bázis excessus, valamint azon időpont között, amikor az SpO_2 érték a szülés alatt 30% alatt volt. A 30% alatti SpO_2 esetében is növekszik a cerebrális vértérfogát és oxigenizált Hb, ami az agykímélő hatással magyarázható. A szülés közbeni NIRS és pulzus oximetria a magzati agy károsodásának kórélettanát megvilágítani látszik.

Jakobovits Antal dr.

Koraszülés és agykárosodás, a terhességi szövődmények, születés módja és az Apgar értékek prediktív értéke. Topp, M. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, University of Copenhagen, Dánia): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1997, 76 Suppl., 20.

Az agykárosodás kockázata 8-szor gyakoribb a koraszülöttekben, mint a terminusban születettekben. A gestációs idő csökkenése a legerősebb előrejelzője az agykárosodásnak. A szerzők célja a születés előtti és a születéssel kapcsolatos agykárosodások rizikó tényezőit koraszülöttekben vizsgálni. 175 koraszülött agykárosodott szinguláris újszülöttet hasonlítottak össze 687 kontrollal. A vizsgálatok alapján 3 változó szignifikánsan hozzájárul a kórkép bekövetkezéséhez: az előzőleg kettőnél több szülés, az anya betegsége és a császármetszés. A súlyosabb terhességi szövődmények, megelőző koraszülés és ala-

csony Apgar-érték nem társulnak agykárosodással. A császármetszéses szülés prognosztikus tényező az agykárosodás kifejlődésére.

Jakobovits Antal dr.

Lepény anatómia, magzati elhalás, terápiás beavatkozások monochorialis ikreknel és transzfúziós szindrómában: új hipotézisek. van Gemert, M. J. C. és mtsai (Laser Center, Academic Medical Center, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, Hollandia): Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol., 1998, 78, 53.

Ha egyik iker méhen belül meghal, a párjának különböző klinikai kimenetele lehet: a súlyos neurológiai károsodástól az elhalásig. Amikor heveny haemodinamiai történés következik be, a terápiás beavatkozás lehetőségei: a szelektív foetocidium, az összes anastomosis lézeres megszakítása, vagy sorozatos magzatvíz redukció. Az egyik vagy mindkét magzat bekövetkező elhalása tisztázatlan.

Az éranastomosisoknak 3 kategóriája van a monochorialis placentaációban: 1. egyirányú arteria-vena anastomosis, 2. arteria-vena plusz kompenzáló anastomosisok (VA, AA, VV) és 3. egyenlőtlen lepény részvétel plusz a felszínes kompenzáló anastomosisok (AA, VV). Ténylegesen egyenlő és majdnem egyenlő vérnyomás lesz később, mivel a kompenzáló anastomosisok véráramlása olyan nagy, hogy enyhíti a további diszkordáns növekedést. Így a magzati diszkordancia a spontán megszűnésre tendál. A mortalitás kicsi.

Ellentmondások vannak, hogy melyik beavatkozás javít a legjobban az iker-iker transzfúziós szindróma kimenetelén. Az AV anastomosisok egyirányúak. A szerzők feltételezése szerint a biológailag aktív összetevők transzfundálódása ezeken keresztül a halott magzattól az élőbe valószínűtlen a túlélő recipiens nagy vénás vérnyomása miatt. Az egy napon belül várható véralvadás szerzők feltételezése szerint a recipiens elhalásának haemodinamikai jótéteménye a túlélő donor számára.

Az AA anastomosisok (más összeköttetések hiányában) az egyik iker hirtelen elhalása esetén nagy

vérnyomáskülönbséget produkál az erek között. Az eredmény nagy mennyiségű transzfúzió a túlélőből az elhaltba. A nagy anastomosisokon keresztül az előrelátható transzfúzió 10–30 perc alatt megy végbe. Hasonló a helyzet VV anastomosisok esetén (más kommunikációk nélkül).

AA plusz VV anastomosisok esetén a túlélőből az AA anastomosisokon keresztül telődik az elhalt. A VV anastomosisokon keresztül ezután lehetséges a túlélőbe való visszafolyás.

Kétirányú AV plusz VA anastomosisokon keresztül az elhaltból a telődés után lehetséges a vér visszafelé folyása az élőbe.

A lézeres anastomosis megszakítás sikere 55%-os. Ez a beavatkozás a lepenyben inkább növeli, mint oldja a haemodinamikai egyensúlyzavart. Ezzel magyarázható a lézerkezelés után röviddel bekövetkező donor magzat elhalása. A szelektív foetocidum előzetes anastomosis zárás nélkül rövidesen a túlélő halálát is okozhatja. Lézeres beavatkozás után a túlélők agykárosodása 3% körül van. A szerzők szerint a magzatvíz redukció egyedül csak olyan esetekben alkalmazandó, amelyekben a magzati diszkordancia korlátozott.

Jakobovits Antal dr.

A diastole végi véráramlás hiányának és regurgitációjának hatása a lepeny pathológiájára retardált magzatokban. Salafia, C. M. és mtsai (Department of Pathology, Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA): Obstet. Gynecol., 1997, 90, 830.

A szerzők 6,5 év alatt 64 retardált magzat köldök arteria Doppler-szónográfiás vizsgálatát végezték a szülés előtt 3 napon belül és párhuzamosan ezek lepenyét is szövettanilag. 26 magzatnak volt diastole végi véráramlása, 20-nak nem volt és 8-nak regurgitált a véráramlása. A magzat-lepeny súlyhányados hasonló volt a 3 csoportban. Diastole végi áramlási hiány esetén szignifikánsan több értörzsnek volt fali hyperplasiája és lumen-elzáródása, míg regurgitáció eseteiben gyakrabban fordultak elő szűkfalú értörzsek, „haemorrhagiás endovasculitis” és gyengén erezett végbolyhok.

A szerzők folyamatos lepeny elváltozásokat, mint várták a Doppler-szónográfiás leletek súlyossága szerint párhuzamosan nem találtak. Hiányzó végdiastoles véráramlás eseteiben az értörzsek elzáródtak. A regurgitált végdiastoles áramlást jellemzi a capillaris károsodás (boholy stroma vérzés „haemorrhagiás endovasculitis”) vagy vascularis fejlődési rendellenesség (abnormálisan vékony falú magzati erek). Mindkét elváltozás: a végdiastoles áramlás hiány és a regurgitáció esetén a lepenyek súlya kisebb, mint normális Doppler-lelet esetén. A retardáltak végdiastoles hiánya esetén az egész boholy ágazat fejletlen és nem egyetlen értípus szelektív destrukciója látható. Szövettanilag nem egyszerű károsodás számbeli, vagy súlyossági gyarapodásáról van szó.

Az abnormális perfúziós nyomás károsíthatja a fejlődőfélben lévő végboholy capillaris hálózatot; másrészt az alacsony intraplacentaris oxigénnyomás vasoconstrictiót indukálhat, ami idültlen érelzáródáshoz vezethet. A szerzők sem rosszul érezték, fibrosos bolyhokat, sem érnélküli végbolyhokat nagyobb számban nem találtak végdiastole hiányos esetekben. Adataik azt a nézetet támasztják alá, hogy az idült vasoconstrictio nagyobb szerepet játszhat abban a lepeny vascularis pathológiában, ami a végdiastoles véráramlás hiányához vezet. A végdiastoles regurgitáció esetekben uteroplacentaris érkárosodásokat nem találtak, csupán egy esetben. Szerzők megítélése szerint a regurgitáció a lepeny vascularis ágakban befolyásolhatja a növekedést és/vagy a boholy capillaris hálózat stabilitását, meggátolva a normális fejlődést, vagy olyan abnormális áramlási dinamikát okoz, ami tönkreteszi azt.

A végdiastoles véráramlás hiánya és a regurgitáció eseteiben az érelváltozások nem hasonlóak. A regurgitáció vagy elsődleges fejlődési zavart vagy másodlagos vascularis degenerációt tükrözhet, amit a fordított irányú áramlás idéz elő.

Jakobovits Antal dr.

Az újszülött fiúk arányának változása Japánban. Minakami, H., Sato, I. (Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School, Minamikawachi-machi, To-

chigi, 329-04 Japán): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 178, 624.

Az újszülöttek között a fiúk aránya az I. és II. világháború után változott Németországban és Hollandiában. Olaszország, bár aktív résztvevője volt a II. világháborúnak, a fiú újszülöttek aránya mégsem változott 1926-tól 1990-ig.

A szerzők a fiú újszülöttek arányát vizsgálták 1876 és 1995 között Japánban. Öt éves periódusonként számolták az adatokat. Öt évenként 4,4–10,4 millió szülés volt. A fiúk aránya következetesen nagyobb volt 1945 után, mint az előtt. A fiúk arányában átmeneti növekedés volt 1966 és 1980 között, ami 1965 táján egy csúcsértéket ért el, azután a megelőző szintre tért vissza. A fiú/lány hányados meghatározók különbözhetnek az országok között. A szerzők adatai nyilván ellentmondanak annak a spekulációnak, hogy a környezeti vagy más lehetőségek a fiú újszülöttek arányának csökkenéséhez vezetnek.

Jakobovits Antal dr.

Köldök arteria Doppler – több kár mint haszon? Kingdom, J. C. P. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, University College London Medical School, London, Anglia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1997, 104, 393.

A köldök arteria abnormális Doppler-lelete, különösen a végdiastole hiánya vagy regurgitációja a foetoplacentaris perfúzió főbb defektusait mutatja ki, amelyek retardációval, magzati hypoxiával és acidaemiával társulnak. Ezek 40%-a perinatális halálalossal társul és a terhességek $1/3$ -ában prae-eclampsia fejlődik ki.

A köldök arteria Doppler vizsgálatának haszna olyan terhességekben áll fenn, amelyekben a végdiastole hiányzik vagy regurgitációja lehetséges. A normálisan formált magzatokban a diastole végi áramlás hiánya vagy regurgitációja a 34. gestatio hét után ritka, mivel a súlyosan abnormális lepeny perfúzió végpontja a méhen belüli elhalás. A köldök arteria Doppler-vizsgálatának gyenge a magzat jóllétét előre jelző képessége a 36. hét után retardált magzatok között és kicsi a haszna a túlhordott magzatokban.

Nehéz az elhatározás retardált 28 hetesnél és 700 g-nál kisebb magzatok esetében, acidaemiára gyanús (tágult szív tricuspidális regurgitáció, spontán szív működés deceleráció, a köldök artériában regurgitált diastole végi áramlás és echogén bél) esetén. Ilyen körülmények között a császármetszéssel történő világrahozatal a magzati elhalást átfordítja újszülött veszteségre, így a perinatális kifejezés körülményei a szülész aktivitásától vagy inaktivitásától függenek. A Doppler-szonográfia használata előtt, ezek a terhességek halvaszületéssel végződtek. Ez összetett kérdés és felmerül a gondolat, hogy a köldök arteria Doppler-vizsgálata több kárt tesz, mint hasznot.

A respirációs gázcsere fő helyei a terminális magzatbolyhok, amelyek az érett intermedier bolyhokból fejlődnek, főképpen a 3. trimeszterben. Hiányzó vagy regurgitáló végdiastoles véráramlás jelenlétében a terminális bolyhok stroma fibrosisa, a trophoblast proliferáció leállása, helyi oxigénnyomás fokozódásának inkább, mint a placenta hypoxia jelei láthatók. A szerzők e vizsgálatok alapján arra gondolnak, hogy a koraszülöttek méhen belüli retardációja transzplacentáris oxigén transzport elégtelenség következménye. Ilyen körülmények között az átlagos bolyh közötti PO_2 közelebb kerül az arteriális értékekhez, mint normálisan, mivel az oxigén felhasználás súlyosan csökkentett. Ezt „hyperoxiás” lepénykárosodásnak nevezik a koraszülött retardáltakban. A koncepciót alátámasztja a méh megnövekedett oxigéntartalma kora retardáltaknál, mutatván a magzati boholykeringés csökkent oxigén felvételét és az egyidejű köldök véna-arteria oxigén különbség redukcióját (a normális 19 Hgmm-ről 4–7-re), a diastole végi hiányzó vagy regurgitáló véráramlással szövődött terhességekben.

Jakobovits Antal dr.

A Doppler köldökarteria mérés hasznossága kis kockázatú terhességekben. Goffinet, F. és mtsai (Unit INSERM U 149, 123 Bd le Port-Royal 75014 Paris, Franciaország): *Contemp. Rev. Obstet. Gynecol.*, 1997, 9, 253.

A terhesek nagy különbsége fiatal és egészséges, komoly rendellenesség, vagy különös rizikó nélkül. Így a terhesség alatti szűrés az egészséges népességben egyszerű. A szűrés fő tényezői a kérdés, klinikai vizsgálat, laboratóriumi tesztek, szív működés ellenőrzése és ultrahangvizsgálat. A köldök arteria Doppler-szonográfias vizsgálat a lepény ellenálását és a foetomaternalis cserét méri. Nem invazív volta és egyszerűsége miatt ideális szűrő teszt az általános népesség számára. Az egészséges népesség szűrése nagy kockázatú betegek kimutatására akkor hasznos, ha a teszt prediktív értéke elég nagy és különösen, ha használata az anya és újszülött morbiditását javít.

Veszélyeztetett terhességekben a köldök keringés Doppler-vizsgálata szignifikánsan csökkenti a perinatális halálozást. Az abnormalis köldök arteria Doppler-eredményére fajlagos kezelés nincs, nincs olyan terápia, amely megelőzné a magzati distresszt és elhalást. A perinatális elhalásra különösen veszélyeztetett magzatok számára egy csoport teszt van (kardiotokográfia, Doppler és szonográfia) ami segít kimutatni azt az időpontot, amikor a magzati distressz rosszabbodik. A magzat extrakciója akkor megelőzi a méhen belüli elhalást vagy súlyos születés előtti károsodást, de újszülötthezáshoz vezethet. Nem világos, hogy a nagy kockázatú terhességek között miért csökken a halálozás, de a kis kockázatúak között nem. Egyik feltezés, hogy az abnormalis köldök arteria Doppler a kis kockázatúak között azért kisebb halálozású, mert kevésbé veszélyeztetettek, mint a nagy kockázatúak. Az egyetlen jelentős különbség az átlagos születési súlyok között van. A retardált magzatok gyakorisága normális köldök arteria Doppler-eredményénél 7,3%, míg abnormalis leletnél 15,2%.

Az utóbbi 10 évben az ultrahang, biofizikális vizsgálat előre jelezte a méhen belüli elhalást nagy kockázatú terhességekben, de sokkal kiábrándítóbb a kis kockázatúakban. A kardiotokográfiával összehasonlítva a biofizikális profilnak nincs nyilvánvaló (jó vagy rossz) hatása a perinatális mortalitásra, vagy a 7 feletti 5 perces Apgar értékére. A köldök arteria véráramlásának Doppler-szonográfias vizsgálata az egyetlen, amely

veszélyeztetett népességben jelentősen csökkenti a perinatális halálozást. Más vizsgálati eljárásoknak, mint a kardiotokográfiának, vagy a biofizikális profilnak nincs hatása. A köldök arteria Doppler-szonográfias szűrése kiskockázatú terhességekben nem hasznos.

Jakobovits Antal dr.

A világrajövetel előtti stress elnyomja a patkányok immunfunkcióját. Kay, G. és mtsai (Department of Pharmacology, Hebrew University Hadassah Medical Centre, Ein Karem, Jerusalem, I-91120, Israel): *Physiol. Behav.*, 1998, 63, 397.

A stress, mint az aggodalom és depresszió, módosult immunképességgel a betegségek patológiáját befolyásolni képes. A pozitív érzelmek átélése az agyfélteke bal homloklebenyét aktiválja, míg a negatív élmények a jobb féltekét aktiválják.

A terhesség alatti stress patkányokban az újszülött magatartásának néhány olyan hasonlóságát idézi elő, mint felnőttekben a corticotropin-releasing hormon adása. Így a szociális magatartás elnyomását, új helyzetekben aggodalmat, gátolt képességet stress alatt és konfliktust indukáló helyzetekben. A prenatálisan stressnek kitett patkányoknak jelentősen nagyobb a corticotropin-releasing faktora a nucleus amygdaleban és serkentésre nagyobb a peptidkibocsátás.

A prenatális stress az agy baloldali dominanciájának vesztesét eredményezi. Ez arra utal, hogy a gestációs stress megszünteti az immunfunkciót, aminek lehetőségét alátámasztja a respirációs betegségek nagyobb gyakorisága olyan újszülöttekben, akik anyja kezeletlen pszichés stressnek volt kitéve terhessége folyamán.

A szerzők nulligravida patkányokat a vemhesség első napjától zaj-, villámló fény stressnek tették ki hetenként háromszor. A prenatális stress mindkét nemű patkányban az immunfunkciók minden paraméterét jelentősen elnyomja. Az élet korai szakaszában a pre- és posztnatális anyai stress, alkohol hatás, anya-újszülött szeparálódás hosszantartó hatást fejthet ki a test fejlődésre, magatartásra

és az újszülött hypothalamo-hypophysealis tengelyére. A prenatális stress elnyomja a természetes „killer” sejtek cytotoxikus hatását a lépben és a keringő lymphocytákban korlátozódnak bizonyos immun tényezőkre. A prenatális stress hatása bár mindkét nemből látható, a B-sejtek proliferációjának elnyomása jelentősebb a nőstényekben és a természetes killer sejtek cytotoxicitása a hímekben. Mások terhes patkányokon láb elektromos shockot alkalmaztak a vemhesség utolsó hetében, ami az ivadékok IgG szintjének csökkenését eredményezte 1–28 napos korukban. Terhes patkányokban stresszt váltottak ki kikötéssel és emelkedett környező hőmérséklettel háromszor naponta a terhesség utolsó hetében. A felnőtt ivadékokban nem volt szignifikáns hatása a prenatális stressnek.

Jelen kísérletekben az anya stressse nem befolyásolta a terhes súlynyereségét, de mindkét nemből csökkentette azt az ivadékokban, a hímekben pedig redukálta az anogenitalis távolságot.

Szerzők eredményei alátámasztják azt a feltételezést, hogy a prenatális stressz hosszú távon az ivadékok immunfunkciójának módosulását válthatja ki, ezért érzékenyebbé teszi a fertőzésekre.

Jakobovits Antal dr.

A vemhesség alatti szociális környezet és lactatio befolyásolja a nőstény ivadékok endokrin státusát és magatartását tengeri malacokban. Kaiser, S., Sachser, N. (Westfälische Wilhelms-Universität Münster Institut für Neuro- und Verhaltensbiologie, D-48149 Münster, Németország): *Physiol. Behav.*, 1998, 63, 361.

A prenatálisan vagy posztnatálisan ható stresszorok eltérő módon képesek befolyásolni az ivadékok életteni és magatartásbeli fejlődését, valamint reprodukciós funkcióját. A szerzők előző vizsgálataiban kimutatták, hogy a tengeri malacokat kiegyensúlyozatlan szociális körülmények között tartva terhesség és lactatio idején a nőstény ivadékok magatartásának határozott masculinizációját figyelték meg. A nőstény ivadékok, amelyeknek anyja nem stabil

szociális környezetben volt a vemhesség és lactatio idején, szignifikánsan nagyobb mértékű hím vonást mutattak az életük későbbi folyamán, mint azok a nőstény ivadékok, amelyeknek anyja stabil szociális körülmények között élt.

A szerzők 40 tengeri malacot vizsgáltak két csoportban. A felnőtt anyák csoportokban éltek. Egy csoportban egy felnőtt hím és 5 felnőtt nőstény volt. Nyolc csoportot állítottak fel a következőképpen: 20 napos korukban, amikor az elválasztás történik, a nőstényeket kiemelték a születési kolóniákból és áttették egy másik ketrecbe, ahol egy 6–18 hónapos hím, valamint 5 nemrokon nőstény volt. 30 napos koruk táján a nőstények párosodtak és ivadékaik mintegy 67 napos vemhesség után jöttek világra. Ezután másodszor is párosodtak és a második vemhesség is mintegy 67 napig tartott. Az ivadékok 20 napos korukig maradtak az anyjukkal és akkor elválasztották őket. Mind a 8 csoportból 4 az állandó csoport összetételben maradt az egész vizsgálati időszak alatt. Ezek stabil szociális körülmények között voltak a vemhesség és szoptatás ideje alatt. A másik 4 csoportban a nőstények összetételét rendszeresen cserélték, kezdve az első nőstények második vemhességének kezdetétől. A csoport összetétel 3 egymásutáni napnál nem volt hosszabb ideig állandó. Mivel minden csoport öt nőstényből állott, minden 15. napon az azonos nőstényt másik csoportba tették át. Szoptatás esetén a nőstényt ivadékaival együtt rakták át. Ezek képezték a nem-állandó szociális környezetben élőket.

A nem-stabil nőstény ivadékok szignifikánsan nagyobb mértékben mutattak hím típusú viselkedést, ezenkívül jelentősen nagyobb volt a tesztoszteron szintjük, mint az állandó szociális körülmények között élőknek. A nem-stabil szociális körülmények között élőknek a mellékvese súlya és a stressz reakció foka szignifikánsan nagyobb volt, mint a stabil szociális környezetben lévőeknek. Következtetés: a nem-stabil szociális környezet a vemhesség és lactatio idején határozott hatással van a nőstény ivadékok magatartására és endokrin rendszerére.

Jakobovits Antal dr.

Csecsemő- és gyermekgyógyászat

Antibiotikus kezelés gyermekkori náthában, felső légúti hurutban és hörghurutban. Nyquist, A.-C., Gonzales, R., Steiner, J. F. és mtsai (University of Colorado Health Science Center, Division of General Internal Medicine, Box B-180, 4200 E Ninth Ave, Denver, CO 80262, USA): *JAMA*, 1998, 279, 875.

A szerzők a nátha, felső légúti hurut vagy hörghurut diagnózisával járó-betegként kezelt gyermekek esetében vizsgálták azt a kérdést, hogy a kezelőorvos rendelt-e antibiotikumot. A nátha miatt kezelt gyermekek 44%-ának, a felső légúti hurut miatt kezelt 46%-ának és a hörghurut diagnózisával kezelésbe vettek 75%-ának rendelt antibiotikumot az orvos (annak ellenére, hogy ezekben a kórképekben az antibiotikus kezelés a módszertani útmutatók szerint nem javasolt).

Az antibiotikum rendelés hátterét elemezve a szerzők azt találták, hogy az 5–11 éves korcsoportban a gyermekeknek 1,94-szeres eséllyel (konfidencia intervallum: 1,13–3,33) javasoltak antibiotikus kezelést a fenti diagnózisok miatt, mint a 0–4 éves korcsoportba tartozóknak. A gyermekorvos a nem gyermekgyógyász szakképesítésű orvoshoz viszonyítottan 0,57-szeres (0,35–0,92) valószínűséggel rendelt antibiotikumot a nátha, felső légúti hurut vagy hörghurut diagnózisával kezelésbe vett beteg gyermeknek.

Az egészségügyi ellátás anyagi hátterének az antibiotikum rendelésre gyakorolt hatását is vizsgálták a szerzők. Az átlagos egészségügyi biztosítással rendelkező gyermekhez viszonyítva a közismerten szűk körű ellátást biztosító Medicaid által fedezett betegellátás keretében a gyermeknek 0,65-szörös (0,34–1,23) valószínűséggel, míg a biztosítástól függetlenül ellátott fizető betegnek 1,23-szoros (0,61–2,50) valószínűséggel rendeltek antibiotikumot.

Decsi Tamás dr.

Hüvelyi folyás – gyakori gyermekgyógyászati panasz. Preminger, M. K., Pokorny, S. F. (Medical Affairs, John-

son and Johnson Personal Products Worldwide, Skillman, N. J. USA): *Con-temp. Pediatr.*, 1988, 15, 115.

A hüvelyi folyás és a vulvovaginalis gyulladások a lánygyermek és serdülőkorúak nőgyógyászati panaszainak a felét teszik ki. Vulvovaginalis panaszok esetén segítséget nyújt az ösztrogén stimuláció fokának meghatározása, ami egyszerű rátekintéssel megállapítható. A menarche előtti fiatal lányok fogékonyabbak a vulvovaginitisre, mint az idősebbek, akiknél megkezdődött az ösztrogén produkció. Ennek a predispozíciónak néhány oka van: a vékony ösztrogén hiányos szövet, a szeméremajkak fejlődésének és szövetnövekedésének hiánya, a hüvely és végbélnyílás közti rövid távolság és a fiatal lányoknál gyakran látható nem-megfelelő higiéné. A kórokozó legtöbbször *coli*. A menarche előtti lányokban az esetek 68%-ában *coliform* baktériumok mutathatók ki. A folyás barna-zöldes és bűzös lehet. Mikroszkópos vizsgálatnál véresejtek, baktériumok és sejt törmelék látható. A kezelés nem irritáló szappant használva gáthigiéné. Fontos mosakodás után az alapos szárítás. Ha a tünetek súlyosak, széles spektrumú antibiotikum adandó.

A pubertással a hüvelyi vegyhatás pH 7,0-ról 4,5-re fordul. Ösztrogén hatásra a hám megvastagszik, glikogén gyülemlik fel, az acidogén *Döderlein bacillusok* a glikogént tejsavra hasítják és stabilizálják a hüvelyi környezetet, védve a fertőzéstől. Elvértve előfordul nem-specifikus vaginitis jól ösztrogenizált, serdülés kora körüli lányokban, elsősorban a kövérekben, rendszerint a gát higiéné fenntartásának nehézsége miatt. Serdülő lányokban a fiziológiás fehér folyás a leggyakoribb hüvelyi folyás, amely más tünetekkel nem társul. A leukorrhoea a menarchet megelőző 6–12 hónappal normális lelet.

Az emlőfejlődés, a thelarche kezdetét követően az ösztrogének serkentik a méhnyakban a nyálkatermelést és a hüvelyi transsudációt. A hüvelyi váladék szürkés-fehér, nincs szaga és csupán *Döderlein bacillusok* vannak benne. A hüvelyi pH normális felnőttkori 3,8–4,5. A leukorrhoeával együtt látható más, ösztrogénektől függő elváltozások: a szeméremajkak nagybodása, faggyúmirigy serkentés, hü-

velyfal és redő vastagodás. A fehér folyás rendszerint a menarche előtt kezdődik és néhány évig folytatódik.

A serdülő lányok leggyakoribb vulvovaginalis fertőzése a bakteriális vaginózis, utána következnek a candida és a trichomonas, amely elsősorban nemi úton terjed. A kevert hüvelyi fertőzés is gyakori.

A bakteriális vaginosis kórokozói: a *gardnella vaginalis*, *mycoplasma hominis* és *bacteroides*. Leggyakoribb tünet a bűzös, sűrű folyás. A hüvely pH-ja 4,5-nél nagyobb. A kezelés metronidazol vagy clindamycin kúra szájon át vagy a hüvelybe.

A candida okozta vulvovaginitis viszketést idéz elő. A folyás fehér vagy sárga. A kitenyészett gomba 85–90%-ban *candida albicans*. Kezelése imidazol és triazol vaginálisan, vagy szájon át ketokonazol.

Trichomonas vaginalis a gyulladások 15–20%-ának kórokozója. Profúz bűzös folyással társul. Kezelés: metronidazol.

Idegtestet erőteljes törülközés közben, pl. toalettpapír darab, kerülhet a hüvelybe. Előfordulhat hüvelyben felejtett tampon. Kezelés: az eltávolítás.

Kontakt vulvovaginitist okozhat irritáló vagy allergiát okozó anyag. Serdülő lányokban gyakoribb. Rendszerint súlyos viszketést idéz elő.

Jakobovits Antal dr.

Szoptatás, valamint a későbbi felismerési és felsőfoki képzettségi kimenetel. Horwood, L. J., Fergusson, D. M. (Új-Zéland, az intézmény neve nincs megadva): *Pediatrics*, 1998, 101, 99.

A szerzők az egy éves korig tartó szoptatás, valamint a 8–18 éves kor közti felismerési és iskolázottsági kimenetel összefüggését vizsgálták. A szoptatás fokozódó tartama állandó és statisztikailag jelentős 8–9 éves kori intelligenciával: 10–13 éves kori olvasási, matematikai és iskolai készséggel később pedig a magasabb szintű vizsgák növekvő eredményével volt kapcsolatban. A 8 hónapig vagy tovább szoptatottak átlagos teszt-értéke nagyobb volt, mint az üvegből tápláltaké.

A szoptatást választó anyák idősebbek, jobban iskolázottak, felsőbb szociális-gazdasági státusú családbeliek;

két szülő családot; terhesség alatt nem dohányoztak; átlagon felüli keresetük és életszínvonaluk volt. A szoptatás gyakorisága a születési súllyal nöött és valószínűbb volt az elsőnek születetteknél.

A szerzők következtetése szerint a szoptatás a gyermekek felismerési és iskolai képességét kicsi, de kimutatható módon növeli.

Jakobovits Antal dr.

latrogén ártalmak

Amrinone és amiodarone: összetéveszthetőség veszélyei iv. alkalmazás során. Editors's Correspondence. Polak, P. T. és mtsai (Halifax, Nova Scotia, USA): *Arch. Int. Med.*, 1998, 158, 193.

Szerzők egy legújabb gyógyszer összehasonlítását ismertették, amely még nagyobb akut katasztrófa helyzetet teremthetett volna, mint a sokat emlegetett Levoxine-Lanoxine gyógyszer (N. Eng. J. Med., 1994, 331, 1163.). Az eset: egy 60 éves asszony, anamnesisében non-Q myokardium infarktussal, pitvarfibrillációs aritmia miatt (szívfrenkvencia 140–160/min) *urgens arteria mesenterica superior* embolectomiát követően került általános intenzív egységbe. Iv. procainamid, két alkalommal elektromos cardioversio sem eredményezett sinus ritmust, amivel a beteg a kardiális funkcióját szertette volna javítani. Tekintettel arra, hogy a beteg per os még nem volt táplálható, a kardiológus konzultáns iv. amiodarone kezelést írt elő. A nem kardiológiai jellegű intenzív osztályon a nővérek nem rendelkeztek tapasztalattal az amiodarone adásával kapcsolatban. Az amrinone ismertebb volt számukra és a gyógyszeres polcon volt is ebből, és feltételezték, hogy az orvos ezt az amrinon-t rendelte. Közel 250 mg-ot kapott a beteg 4 óra alatt, amíg a gyógyszerár a rendeltetést megkapta és felfedezte a tévedést. A betegnél közben mellkasi fájdalom és tachykardia lépett fel, de semmilyen tartós mellékhatás nem jelentkezett.

A szerzők tudnak előzetes balesetekről, amelynek során amrinone-t alkalmaztak amiodarone helyett, de a szerzők egyike szerint ez nem meglepő, hiszen ő is annak ellenére, hogy

az amiodarone kutatással foglalkozik, gyakran kér dokumentumokat, amrinone-ról amiodarone helyett. A két szer nevének összetévesztése az emberi percepció szempontjából a finom szótagkülönbség miatt („am-R-one”) nagyon könnyű. Ez nem jelent gondot, amíg csak az amiodarone tabletta kiserelése volt használatos antiaritmiás szerként. Az injekciós forma forgalomba kerülésével fokozódott a fatális összetévesztés lehetősége és a szer tovább növelte az angolszász 645 hasonló hangzású gyógyszer név („look-alike and sound-alike drug names”) listáját, aggasztóvá és reálissá téve az elméleti összetévesztettség lehetőségét. A pontenciálisan káros hatás a két szer összekeverésekor nem kérdés. Az amiodarone antianginás, antiaritmiás hatású, egyedülálló mellékhatás és interakciós jellemzőkkel. Ezzel szemben az amrinone egy pozitív inotrop hatású szer, amely fokozhatja az aritmia hajlamot és a szívizom oxigénigényét. Mindkét szert szívbetegségeken alkalmazzák, de lényegesen különböző indikációs területeik vannak. Az ismeretett gyógyszer-tévesztés okai: a beteg elhelyezése (általános vs. koszorúér őrzőbe, ami a nővérek eltérő gyakorlatát is jelenti); a hiba, hogy a kardiológus nem betűzte a gyógyszer nevét; a polcról automatikusan leveszi a hasonló hangzású gyógyszert a nővér, ahelyett, hogy a gyógyszer-tárba küldené a rendelést („hiszen ilyen van nekünk is”).

Az eset komolyságát jelzi, hogy néhány héttel előbb a szerzők egyike látott a sebészeti osztályon egy betegnél kibontatlan dobozú, oda nem illő amrinone-t. Minden orvosnak, főleg a kardiológusoknak kell gondolnia a két szer összetévesztettségére. Célszerű a hasonló összetévesztések elkerülése céljából ezeket a gyógyszereket külön tárolószekrényben elhelyezni, az orvosok figyelmét felhívni, hogy a gyógyszeres javaslatot jól olvashatóan közöljék és a gyártókat figyelmeztetni és kérni arra, hogy eltérő jellegű kórházi csomagolással különítsék el ezeket a gyógyszereket, hogy elkerülhető legyen az életveszélyt okozó névcseré és gyógyszer-csere.

Ha Észak-Amerikában több mint 10 000 védett vagy generikus szer van forgalomban, ez a veszély exponenciálisan nőhet, különösen, ha az in-

dikációk, a dozírozás, és a gyógyszer kiserelése is hasonló.

Orosz István dr.

Enyhe láz műbillentyűbeültetés és captopril kezelés után. Bialas, M. C. és mtsai (Welsh Adverse Drug Reactions Scheme, University of Wales College of Medicine, Cardiff, Wales, Egyesült Királyság): Postgrad. Med. J., 1997, 73, 764.

55 éves elhízott nőbetegük, kórelőzményében hypothyreosissal, szívinfarctust kapott, melynek során hirtelen izomszakadás és szívelégtelenség alakult ki. Ekkor sürgősséggel mitralis billentyű prothesist ültettek szívébe, azonban, súlyosfokú balkamra-elégtelensége addig nem javult, míg frusemide, isosorbid mononitrát, napi 125 µg digoxin és 2 × 12,5 mg captopril kezelésben nem részesítették, kiegészítve ezt warfarinnal, thyroxinnal, valamint napi 7,5 mg i. m. prednisolonnal (polymyalgia rheumaticája miatt). E kezelésre a beteg állapota szépen javult, azonban, 4 hónap múlva gyengeség, valamint izom- és ízületi fájdalom lépett fel 37,5–38°C hőmérséklettel, 13 000-es leukocytosis-sal (ebből 80% neutrophil) és 50 mm/h-s vörsejtsüllyedéssel. A kórkép endokarditisre utalt, azonban, a leggondosabb vizsgálatok (haemocultúra, CT, transoesophagealis echoKG, vírus- és antitestmeghatározás) sem tudták ezt alátámasztani és a legkorábbi antibiotikum adása is hatástalan volt. Négy hét múlva a bőrön erythema multiforme szerű kiütés jelent meg, mely az antibiotikumok adásának elhagyásakor is fennmaradt s csak a captopril kezelés felfüggesztésekor tűnt el, mely után 48 óra múlva mind a hőemelkedés, mind a klinikai tünetek elmúltak s ezért a beteget elbocsátották. Sajnos, a szívelégtelenség pár hónap alatt ismét fokozatosan kialakult, ezért betegüket újból felvették, napi 10 + 5 mg enalapril kezelésben részesítve, mely után a múltkori tünetek nem jelentkeztek.

20 éve írták le először a captopril szedésével kapcsolatos, fentebb részletezett, jellegzetes tüneteket, általában 1–31 heti gyógyszer-szedés után. Érdekes, hogy a kiütésekhez enyhe láz csak az esteknek 1/3-ában társult s olykor perikarditis jelenlétére utalt.

Maga a kiütés általában viszkető, erythemás, macularis vagy papularis leírást jelent, főleg a törzs, az arc és a végtagok proximális részén, de psoriasiform, lupus erythematosus-szerű, lichenoid és pemphigus/pemphigoid szerű eruptiókkal is találkozhatunk. Ha a beteg egyidejűleg steroidot is kap, ez részben elnyomhatja a tüneteket. A captopril adáshoz arthralgia is társulhat, mely szintén megszűnik a gyógyszer elhagyására. A láz, kiütés és arthralgia complex tünetcsoport része, melybe myalgia, serositis, vasculitis, antinuclearis antitest pozitivitás, fokozott vörsejtsüllyedés és photosensibilisatio is beletartozhat. Érdekes, hogy az ACE-gátlók közül első sorban a captopril szedése okoz ilyen tünetcsoportot. Néhány gyógyszer-csoport, melynek szedése lázat okozhat: anticonvulsivumok, antiinfectív szerek, biphosphonatok, ACE-gátlók, cytokininek, cytotoxicus készítmények, fibrinolyticumok, interferonok, penicillamin vaccinák. Hogy az ACE-gátló milyen fontos szer a szívelégtelenség kezelésében is, azt a szerzők betegének kórelfolyása egyértelműen igazolja.

A gyakorlat számára az alábbiak lényegesek: a) ismeretlen eredetű láz háttérben nemcsak fertőző betegség állhat, b) ismerni kell az ACE-gátlók által okozott tünetegyüttest, c) e szindróma más ACE-gátló alkalmazásakor elmaradhat, d) a corticosteroid elfedheti a tüneteket s így késleltetheti a valódi kórisme megállapítását, e) a bőr tesztek alkalmazása általában elősegíti a kórismézést, azonban, ezek kevésbé érzékenyek a cutan reakciókkal bíró betegeken.

Major László dr.

Ticlopidin előidézte súlyos neutropenia. Gur, H. és mtsai (The Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Department of Medicine C, Tel Aviv; Department of Neurology, and Department of Medicine D, Rabin Medical Center, Petah Tikvah, Israel): Postgrad. Med. J., 1998, 74, 126.

A közelmúltban elterjedt Ticlopidin (a továbbiakban: T.) thrombocytá aggregatio ellenes szer, mely hatékony agyi és koszorúér atherosclerosisban a vérrögösödés megelőzésére. Így pl. a CATS (= Canadian American

Ticlopidine Study) felmérés szerint a T. képes általában csökkenteni a vascularis halál kockázatát, a nem halálos stroke és szívinfarctus risicóját 30%-kal a placebo csoporthoz képest; a TASS (= Ticlopidine Aspirin Stroke Study) vizsgálat szerint a T. képes az összes stroke előfordulását 21%-kal csökkenteni az aspirin megelőzésben részesült betegekkel összehasonlítva. E valóban jó eredmények mellett éppen a CATS és a TASS vizsgálatok mutattak rá arra, hogy a T. adagolásnak számos mellékhatása is lehet, melyek közül a legsúlyosabb a reversibilis neutropenia és pancytopenia. Súlyosfokú neutropeniát (abs. neutrophilszám: $< 45 \times 10^9$) 1. (2048 T.-t szedő közül 17-ben észleltek. A szerzők 4 saját betegükön kialakult súlyos, illetve fatális neutropeniát kívánják ismertetni.

1994–1996 között kezelték e betegeket, kik közül 3 ashkenazi zsidó nő volt (87, 69 és 86 évesek), míg negyedik betegük 75 éves észak-afrikai zsidó férfi volt.

Első betegükkel 1995-ben találkoztak, aki gyengeségről és lázról panaszkodott. Két hónappal korábban aspirin intolerancia miatt napi 2×250 mg T.-re állították be, ekkor fehérvérsejtszáma $11,9$ -, abs. neutrophilszáma $7,39 \times 10^9/l$ volt, $14,8$ g/dl haemoglobinszint és $272 \times 10^9/l$ vérlemezkeszám mellett. Felvételkor ezen vizsgálatok eredménye: $1,0$ -, $0,1 \times 10^9/l$; $11,8$ g/l és $265 \times 10^9/l$. Kezelés: a T. adásának azonnali megszüntetése + széles-spectrumú antibiotikumok + G-CSF (granulocita colónia stimuláló factor). Ennek ellenére a beteg neutropeniás maradt s 2 héten belül elhalálozott.

Második, 69 éves betegüket 1994 márciusában vették fel 4 napja tartó, max. 39°C -s lázzal, érzékeny torokkal és gyengeséggel. Legutóbbi stroke-ja egy hónappal korábban volt s azóta kap napi 2×250 mg T.-t. Felvételekor fehérvérsejtszáma $0,4$ -, abs. neutrophilszáma $0,04 \times 10^9/l$, haemoglobin $11,8$ g/dl, vérlemezkeszám $267 \times 10^9/l$. Kórisme: heveny epiglottitis. Kezelés: a T. elhagyása + piperacillin, ceftazidim és gentamycin. Ennek ellenére a beteg neutropeniája nem változott s 4 nap múlva meghalt.

A harmadik nőt 1995. februárjában veszik fel. Kórelőzményében 2 hete fennálló láz, hasi fájdalom és diarrhoea szerepel. Két stroke után 6 hete

szed napi 250 mg T.-t. Fehérvérsejtszáma $1,0$ -, abs. neutrophilszáma $0,112 \times 10^9/l$, Hb-szint $10,4$ g/dl, vérlemezkeszám $145 \times 10^9/l$. (Egy hónappal korábban ezek az értékek normálisak voltak). Kezelés: a T. elhagyása és G-CSF adása 26 napon át, míg javulást nem észleltek: a leukocytaszám $4,6$ -, az abs. neutrophilszám $2,6 \times 10^9/l$ -re emelkedett. 4 hét múlva a beteg állapota minden szempontból jó volt, de vérfestékszintje még alacsonyabb maradt.

Negyedik (férfi) betegüket szintén lázas állapotban vették fel – 6 7 hete szedett T.-t napi 2×250 mg-os adagban, ismétlődő, aspirin szedés mellett fellépett stroke-jai miatt. Ekkor fehérvérsejtszáma $0,07 \times 10^9/l$, haemoglobin $13,6$ g/dl, vérlemezkeszám $230 \times 10^9/l$. Kezelés: a T. szedés megszüntetése + széles spectrumú antibiotikumok. Láza nem szűnt meg, sőt, a 14. napon a CT typhlitis mutatott. Négy nap múlva leukocytaszáma $2,9$ -, abs. neutrophilszáma $1,6 \times 10^9$ -e emelkedett s újabb 6 nap után már normál szinteken mozgott.

Bár a T. okozta myelotoxicitás már 10 éve ismeretes, általában ritka mellékhatásnak tulajdonították (0,8%-os gyakoriságúnak). Ellentétben azzal, hogy a szerzők 4 betegéből 2 meghalt, úgy vélték, hogy a neutropenia nem függ össze sem a mortalitással, sem a megbetegedés súlyosságával. A szerzők az irodalomban fellelhető 23 súlyos T. szövődmény esetében 27%-os halálozással találkoztak. G-CSF, illetve, GM-CSF kezelést hatan kaptak; közülük hárman meghaltak. (A szerzők 3 ilyen betegéből 1 halálozott el).

Véleményük szerint a T. adása olyan aspirin intolerans betegeknek indokolt, akik friss stroke-ban, transitoricus ischaemiás attackokban vagy nem stabil anginában szenvednek. A közeljövőben biztatónak látszik a clopidogrel bevezetése. Ez a T.-hez hasonló derivatum, mely vélhetően neutropenia szempontjából sokkal veszélytelenebb lesz s aspirinnel együtt adva fokozható jótékony antithromboticus hatása, azonban ennek eldöntésére még további vizsgálatok kellenek.

[Ref.: Hazánkban a T. Ticlid néven van forgalomban. A referált cikk arra utal, hogy komolyabban kell vennünk a készítmény alkalmazásának haematotoxicus kockázatát, mind gyakoriság, mind súlyosság tekintetében,

mérlegelve az ezt szedők időnkénti vérképpenőrzését. Az, hogy a szerzők 4 betegének a fele meghalt, részben betegek magas életkorával függhet össze.]

Major László dr.

Gerontológia és geriátria

Tartós cognitív postoperatív funkciózavarok idős korban. Moller, J. T. Cluitmans, P., Rasmussen, L. S. és mtsai (Dept. of Anaesthesia and Intensive Care, Section 4132 Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, DK-2100 Copenhagen, Dánia): *Lancet*, 1998, 351, 857.

A korai postoperatív cognitív funkciózavarok, confusio, delírium gyakran fordulnak elő idős korban nagyobb műtéti beavatkozások után. A szerzők egy multicentrikus nemzetközi tanulmányról számolnak be, amelyben a tartós cognitív funkciózavarok megjelenését vizsgálták hasi vagy ortopédiai műtétek után.

A vizsgálatban 8 országból 1218 hatvanévesnél idősebb beteg és 321 főből álló kontrollcsoport vett részt. A neuropsychológiai vizsgálatot a betegek felvételénél, a műtét után egy héttel és három hónappal végezték. A műtét előtt, alatt és a beavatkozást követő három napon át követték az oxigénszaturáció és az artériás vérnyomást.

A műtét utáni hetedik napon a cognitív funkciózavarok a vizsgált személyek 25%-ánál jelen voltak, míg a 90. nap körül végzett vizsgálatoknál ezek gyakorisága 9,9%-ra csökkent. A vizsgálatok alapján a korai postoperatív cognitív funkciózavarok előfordulása jelentősen korrelált a magasabb korral, a hosszabb narkózis-időtartammal, az alacsonyabb műveltséggel, a műtét utáni fertőzések előfordulásával, valamint a fellépő respirációs szövődményekkel. A tartós postoperatív cognitív funkciózavarok előfordulásánál a korreláció a magasabb kor és a beavatkozás előtt szedett benzodiazepinek esetében bizonyult szignifikánsnak. A műtét előtt alkalmazott benzodiazepinek védő hatást tanúsítottak a tartós cognitív funkciókárosodással szemben.

A különböző fokú és időtartamú hypoxaemia vagy hypotensio között és a műtét utáni cognitív funkcióza-

varok között nem sikerült összefüggést találni ezeknél a vizsgálatoknál, bár ismeretes, hogy az agyi hypoxia súlyos agyvelőkárosodáshoz vezet. Úgyszintén nem sikerült összefüggést bizonyítani a következő állapotoknál vagy eseteknél sem: kórelőzményben szereplő tüdőbetegség, szívbetegség, perifériás ischaemia, hypertensio, fejsérülések, stroke, pitvarfibrilláció, delírium, cardiovascularis szövődmények, malignitások, hosszabb intenzív ápolási idő, nagyobb gyógyszerelés, a narkózis technikája, a postoperatív fájdalom kezelése, dohányzás, alkoholfogyasztás, vérvesztés, a műtét típusa, a beteg neme.

A szerzett adatok kiértékelésénél egyértelműen kiderült, hogy a tartós kognitív funkcióromlásnál a napi tevékenység (ADL) hanyatlása is bekövetkezik és ennek megfelelően a betegek műtét utáni ápolása igényesebb.

További vizsgálatokra és bizonyítékokra van szükség annak igazolásához, hogy a tartós műtét utáni kognitív funkciózavarok hátterében van-e irreverzibilis strukturális cerebrális szövetkárosodás és neuronvesztés is. Úgyszintén további vizsgálatok elvégzése indokolt a kis műtéti beavatkozásokkal és fiatalokban végzett nagy műtétekkel kapcsolatban is. A hypoxaemia és a hypotensio ugyan nem bizonyult jelentős tényezőnek az adott vizsgálatban, de egyes betegeknek szintén szerepet játszik.

A műtét utáni kognitív funkciózavar előfordulását figyelembe kell venni a szellemi hanyatlás egyéb okait vizsgáló tanulmányoknál is. A klinikai gyakorlatban pedig szem előtt kell tartani az idős betegek műtét előtti tájékoztatásánál.

Bartalos János dr.

80 éves, ill. idősebb kórházi betegek egészség-értéke. Tsevat, J. Dawson, N. V., Wu, A. W. és mtsai (Section of Outcomes Research, Div. of General Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, 231 Bethesda Ave, Cincinnati, OH 45267 - 0535, USA); JAMA, 1998, 279, 371.

Az idősök életminőség mérésének fokozott jelentősége van. Egyrészt, mivel várható élettartamuk az utóbbi pár generáció során rohamosan nőtt (80 éves férfi esetében ez 7 év, nőknél

9,1 év), másrészt mivel aránytalanul sok krónikus betegségben szenvednek. Az egészségre vonatkoztatott életminőség becslésnek két megközelítése van. Az egészség-status megközelítés a funkcionális állapot és a jólét leírása egy vagy több tárgykörben (fizikai funkciók, mentális egészség, szociális funkciók, szerep-funkciók, fájdalom, vitalitás és egészség-érzés). Ennek vizsgálatával már kb. 30 éve próbálkoznak, régebben, mint a napi aktivitás (fürdés, öltözködés, evés, toalet-használat stb.) mérésével. A másik megközelítésre ismeretes a hasznosság, előny vagy érték becslése. Az egyik ilyen lehetőség az ún. *idő-alku érték*, mely mennyiségileg mutatja meg, hogy az egyén az élet minőségét vagy mennyiségét részesíti-e előnyben.

A minőséggel korrigált életek (QUALYs) kalkulálásában legáltalánosabban a hasznosság használatos, mint az életminőségnek a várható élettartamhoz való igazítása, melyet a ráfordítás, ill. a költség-hatás elemzésekkel együtt felhasználhatnak az egyéni döntéshozatalban csakúgy, mint az egészségpolitika formálásában. Sok esetben az egészség-érték nem tudható meg közvetlenül az idős betegtől, így fontos tudnunk, hogy az általa meghatalmazott személy (továbbiakban gondozója) képes-e megfelelő becslést nyújtani erről. A munka célja ennek meghatározása volt, továbbá vizsgálták, hogy az egészség-érték megjósolható-e az egészség-status vagy annak variációi alapján, ill. hogy az egészség-érték az idő előrehaladtával változik-e.

Módszer (kérdőívek, skálák). A 80 év feletti hospitalizált betegek longitudinális vizsgálata (HELP vizsgálat) 1993. januártól 1994. novemberig tartott 4 akadémiai orvosi központban, a betegek, gondozók és orvosaik bevonásával. A kérdőíveket betanított kérdezők töltötték ki a 4. napon, ill. 12 hónappal később. Az egészség-érték mérésére az idő-alku pontszámot használták. A betegeket, ill. gondozóikat egymástól függetlenül megkérdezték, hogy a beteg mit választana: 1 évig élni a jelenlegi egészségi állapotában vagy kevesebb ideig kiváló egészségi állapotban. Az idő-alkuértéket úgy határozták meg, mint a kiváló egészségi állapotnak azon frakciója, amely a jelenlegi egészségi állapot 1 évével (12 hónappal) equivalens

(9/12 vagyis 0,75). Az egészség-status eszközei a következők voltak: 1. Globális életminőség, 2. Mindennapi aktivitás függetlenségének javított mérési skálája az elmúlt 2 hétben, 3. DUKE Aktivitási Status Index módosított változata a nehezebb tevékenységek képességének becslésére, 4. Hangulati skála rövidített változata, mely a szorongást és depressziót becsüli, 5. A fájdalom gyakorisága és súlyossága. A kérdőívet kiegészítették még 2 kérdéssel: választaná-e a cardiopulm. resuscitációt (CPR), vállalva a 6 lehetséges hosszú ideig tartó szövődményt, ill. az olyan további ellátást, melynek célja az élet minél további meghosszabbítása. Felmérték a páciensek betegségének a családtagokra gyakorolt hatását, meghatározva az igényelt segítséget, ill. az ápolási szükségletet.

Eredmények. A HELP vizsgálatba 1266 beteget vontak be. A vizsgálatból kimaradtak a comatosus állapotú, intubált vagy egyéb ok miatt kommunikáció képtelenek, a kognitív szűrő teszten nem megfelelték, a meghaltak és a 72 órán belül más kórházba áthelyezettek, így 532 beteg kiesett. Az alkalmas 734 beteg közül 622 vett részt a kérdőív kitöltésében. 517 beteg töltötte ki teljesen (43 beteg visszautasította az idő-alku kérdésre adandó választ, vagy nem tudommal válaszolt). Az ellenőrzés után kiderült, hogy 414 esetben értették meg biztosan a feladatot. Ez a 414 beteg alkotta az analízis mintát. A 414 beteg 319 gondozója is kitöltötte az idő-alku kérdést, közülük 311-en értették meg a feladatot. A 12 hónap múlva élők közül 176 (52%) végezte el és értette meg a követéses idő-alku érték becslést. A kórházi és a 12 hónapos mortalitás szignifikánsan magasabb volt a 852 vizsgálatból kizárt beteg körében, mint azon 414 betegnél, akik teljesen kitöltötték a kérdőívet. A megbízottak 300 (96,5%) esetben gondolták úgy, hogy hozzátartozójuk megértette a feladatot. Azok, akiknek volt illesztett gondozói kérdőívük, hasonlóak voltak életkor, nem és végzettség tekintetében, Duke Aktivitási Indexük is hasonló volt azokéhoz képest, akik ezzel nem rendelkeztek, azonban kissé nagyobb függőség jellemezte őket a minennapi tevékenységben (1,08, ill. 0,84).

Egészség-érték: A 414 beteg időcseré értékének átlaga a kezdeti kér-

dőívben 0,81. Ez azt jelenti, hogy általában a betegek egyenértékűnek tartották a jelenlegi állapotukban 1 évig tartó életet a kiváló egészségben eltölthető 9,7 hónappal ($0,81 \times 12$ hónap). Azonban az idő-alku értékek széles határok között mozgott: 169 (40,8%) 1,0 hasznosságot értékelt, vagyis soha sem kívánja felcserélni a jelenlegi életét rövidebb ideig tartó, de kiváló egészségi állapotra, míg másik 115 (27,8%) hasznosság értéke 0,92, amely jelentése, hogy a jelenlegi életéből 1 hónapot cserélne fel kiváló egészségi állapotra. A másik véglet az a 25 (6,0%) eset, akik hasznosság értéke 0,04, tehát 2 heti vagy rövidebb életet is választanának a jelenlegi állapotban eltölthető 1 év helyett.

A betegek és megbízottak összehasonlítása: A megbízottak által adott idő-alku érték szintén széles határok között mozgott. A megbízottak közül 61 (20,3%) alábecsülte a beteg idő-alku értékét 0,25-el (3 hónap a 12-ből) vagy még többel is. A betegek és megbízottaik egészségértéke közötti korreláció csekély volt ($r = 0,36$).

Az egészségérték és más mérések összefüggése: Az idő-alku értéket összevetették a betegek CPR választásával. Azon betegek idő-alku értéke, akik kívánták a CPR-t, a negyedik napon átlag 0,86, míg azoké, akik nem választanák a CPR-t ez az érték kissé alacsonyabb: 0,75. A magasabb idő-alku érték azoknál a betegeknél fordult elő, akik az életüket hosszabbítanák meg: Azon betegeknél, akik az élet meghosszabbítását központba állító ápolást választották, szintén magasabb pontértékük volt (vagyis nem akartak semmi időt elcserélni), a másik típusú ápolást (fájdalomtól és diszkomforttól való megszabadítás) választókkal szemben.

Az egészségértékek alig ($r = 0,28$) korreláltak az átfogó életminőséggel. 126 beteg (30,7%) az életminőségét kiválónak vagy nagyon jónak értékelte. Az 1,0 hasznosságértéket mutató betegek számára, akik nem kívánták a jelenlegi egészség-státusz életidejüket semennyi időre sem elcserélni egy, rövidebb, de egészségesebb életre, csak 29 (17,3%) gondolta az életminőségét kiválónak, 39 (23,2%) nagyon jónak, 61 (36,3%) jónak, 32 (19,0%) gyengének, és 7 (4,2%) rossznak. A 0,04 vagy alacsonyabb hasznosság-értékű betegek közül 2 (8,0%) tartotta az életminőségét kiválónak,

3 (12,0%) nagyon jónak, 6 (24%) jónak, 3 (12,0%) gyengének és 11 (44,0%) rossznak. Az egészségértékek mérsékelt (és fordítottan) korreláltak a depresszió mértékével ($r = -0,27$), de gyengén korreláltak a többi egészség-státusz vizsgálatokkal, a 6 szövődmény tolerálásának kívánságával, ill. a túlélési prognózis és független funkciók megértésével. A demográfiai variációkat tekintve, az idő-csere érték nem függött össze az életkorral, nemmel, fajjal, az iskolázottsági szinttel sem. A multivariációs analízisben általában azon betegek esetében számoltak be inkább magasabb idő-alku értékről, akik az élet meghosszabbításával járó kezelést választották (95% konfidencia intervallum (CI), 1,8–4,4); azonkívül az egészségértékek pozitívan viszonyultak az életminőséghez (a jobb életminőség minden szintjén; 95% CI 1,0–1,5), de fordítottan viszonyultak a depresszió szintjéhez (a súlyosabb depresszió hangulat minden szintjén; 95% CI, 0,4–0,7).

Egységértékek egy évvel később: Azon 176 beteg pontértéke, aki mind a 4. napon, mind 12 hónappal később teljesen kitöltötte az idő-alku kérdőívet, az értékek átlagosan 0,04-el emelkedtek (0,84-ról 0,88-ra). Ez azt jelenti, hogy 1 évvel a kórházi kezelés után azt az időt, amit a betegek feladnának a jelenlegi egészségi állapotukból a kiváló egészségi állapotba kerülését, 2 hétben jelölték meg. Akárcsak a kezdő kérdőív esetében, azok, akik óhajtanák a CPR-t és azok között, akik az élet meghosszabbítását részesítik előnyben a fájdalomtól és a diszkomforttól való megszabadítással szemben, a hasznosság szignifikánsan összefüggött a betegség családra gyakorolt befolyásának mértékével. A 12 hónappal későbbi kérdőívben 60 beteg (34,5%) tartotta az életminőségét kiválónak vagy nagyon jónak, azonban az idő-alku értékek csak mérsékeltan függtek össze az életminőséggel ($r = 0,24$). A multivariációs analízisben azon betegek esetében, akik az élet meghosszabbítását választották, magasabb idő-alku értékekről számoltak be (95% CI, 2,1–10,0). Az idő-alku értékek pozitívan viszonyultak az életminőséghez (a jobb életminőség minden szintjén; 95% CI, 1,2–2,1). Az idő-alku értékek változása csak igen gyengén korrelált az életminőség változásaival, a

fiziológiai tartalékkal és szellemi állapottal ($r = 0,13$ – $0,21$).

Megbeszélés: Mit választ az idős gyenge beteg: a minél hosszabb vagy a rövidebb ideig tartó, de egészséges életet? Az egészségértéket, az élet mennyiségével szemben álló minőséget tanulmányozza ez a 414, 80–98 év közötti hospitalizált beteg kohorsz vizsgálata. Általában a betegek elég erős élni vágyását mutatta: 40,8% nem kívánta elcserélni a jelenlegi egészségi állapotát egy rövidebb, kiváló egészségben eltölthető életre, és 27,8% is csupán 1 hónapot adna a 12-ből kiváló egészségért cserébe. A probléma, hogy hogyan mérlegelik az idős betegek az élet mennyiségét, ill. minőségét, nagyon individuális. Szerzők vizsgálata azt mutatta, hogy a betegek többsége könnyedén megértette és kitöltötte a kérdőívet. Ez azzal a megfigyeléssel párosítva, hogy a megbízottak nem pontosan értékelték a betegek egészségértékét és hogy az egészségérték nem jósolható meg a demográfiai, ill. a klinikai különbségekből, azt jelenti, hogy amikor csak lehetséges, az egészség-értéket közvetlen a betegől kell megtudni.

[Ref.: A szokásosnál hosszabb cikk-referátum több okkal magyarázható. Az érdeklődés középpontjába egyre inkább Magyarországon is bekerülő életminőség vizsgálata rendkívül nehéz, nagy viták tárgya, ezt mutatja az ezzel kapcsolatos számos közlemény sokfélesége. Nehézségét mutatja a vizsgálatba bevonni szándékoltak jelentős számú alkalmatlansága, az értékelés több irányból való szükségessége. Ennek kissé részletesebb bemutatása sokak számára talán hasznos lehet. A közleményből kiemelendő a hozzátartozók és betegek becslésének összehasonlító vizsgálata, ill. ennek eredménye, mely fontos támpont orvosi gondolkodásunkhoz csakúgy, mint az egészségpolitika számára.]

Boros Erzsébet dr.

Klinikai farmakológia

Új antiepileptikum a tiagabine Leach, J. P. és Brodie, M. J. (Epilepsy Unit, University Dept. of Medicine and Therapeutics, Western Infirmary, Glasgow, C11 6N4 Anglia [Prof. Brodie, M. J.]): Lancet, 1998, 351, 203.

A tiagabin az első olyan vegyület, mely a gamma-aminovajsav (GABA) visszavétel gátlásával fejti ki hatását. Mostanában vált ismertté ugyanis, hogy a nipecot-sav gátlóni képes a GABA visszavételt sejttenyészetben, ez a vegyület azonban szerkezete miatt nem tud áthatolni a vér-agy gáton. A tiagabin a nipecot-sav analógja, mely lipofil oldallánca segítségével – orálisan adagolva is – átjut a vér-agy gáton.

Az agy szinapszisainak döntő többsége a GABA-erg rendszerhez tartozik, azaz gamma-aminovajsav a neurotranszmitter. A preszinaptikus neuronon felszabaduló GABA a GABA_A receptorhoz kapcsolódik, ezáltal lehetővé válik, hogy a klorid beáramlás megnövekedjék, csökkentve a membránpotenciált, ami repolarizációt és hiperpolarizációt okoz. A hatásnak – az asztrocitákba és a neuronokba irányuló – GABA visszavétel gátlás szab határt.

A sósavas tiagabin gyorsan felszívódik per os adagolás esetén és 90 perccel a bevétel után eléri maximális koncentrációját. A táplálék lassítja ugyan az abszorpciót, de nem csökkenti a felszívódási értékeket. A tiagabin farmakokinetikája lineáris a nem enzim indukálta 7–9 órás eliminációs félidővel és az enzim-indukálta betegekben a 2–3 órás felezési idővel. Extenzív (erőteljes) a metabolizmusa a májban, amit főképpen a citokrom P₄₅₀ 3A izoenzim végez. A metabolitok többsége az epébe ürül. A tiagabin klírensze az öregekben és a vesebetegekben hasonló az egészséges önkéntesekéhez. A gyermekek gyorsabban eliminálják a tiagabint, mint a felnőttek.

Egy multicentrikus vizsgálatban napi 30 mg tiagabin (3 adagban) mindegyik betegségtípus frekvenciáját csökkentette. Egy másik vizsgálatban a tiagabin hatékonyságát napi 2 × 16 mg, ill. 4 × 8 mg adagolása mellett vetették össze placebóval. A négyeseres tiagabin adagolás szignifikáns csökkenést hozott a közepes gyakoriságú komplex részleges rohamokban szenvedőknél. Ugyanakkor a napi kétszeri adagolás mellett a részleges rohamok frekvenciája alig érte el a statisztikai szignifikanciát. Több tanulmány elemzéséből levonható az a következtetés, hogy a tiagabin statisztikailag szignifikáns előnyt jelent az epilepszia kezelésében, minimálisan napi 30 mg adagolása esetén.

Egy vizsgálatban 675 betegnek tiagabin, 363-nak pedig placebót adagoltak. Szédülés, gyengeség, idegesség, reszketés, hasmenés és lehangoltság gyakran jelentkezett a tiagabint szedőknél. 2185 beteget számláló nyílt vizsgálatban hasonló mellékhatások jelentkeztek, amelyekhez még fejfájás, aluszékonyság, konfúzió és ataxia társult. A betegek 13,6%-a maradt ki a vizsgálatból mellékhatások jelentkezése miatt, míg a placebót szedők közül csak 5,8%.

A tiagabin sokszoros adagai sem indukálják, vagy gátolják a máj mono-oxigenáz enzimrendszerét. Azon betegekben, akik enzim-indukáló antiepileptikumot szedtek, a tiagabin metabolizáció gyorsabb, mint az ilyen szert nem szedőkben. Néhány vizsgálatban a napi dózist négy alkalommal adagolták; a napi háromszori adagolás is megfelelőnek bizonyul. A kezdeti adag felnőtteknél 4–5 mg lehet. A tiagabint étkezés közben kell bevenni, hogy elkerülhető legyen a gyors koncentráció növekedés a plazmában. Bár a tiagabin a preklinikai vizsgálatokban nem mutatott sem teratogenitást, sem mutagenitást, terhes nőknek nem ajánlható.

A tiagabin csak a GABAerg szinapszisokban növeli a neurotranszmitter gátló hatását, így nincs más mechanizmus, amellyel megmagyarázható volna az antiepileptikus hatása. Sok klinikai adat azt mutatja, hogy kellően hatékony és jól tolerálható. Enzim-indukáló antiepileptikumot szedő betegeknek is adagolhatóvá válna szabályozott hatóanyag felszabadulást eredményező gyógyszerforma bevezetésével.

Makay Sándor dr.

A bezafibrát potenciálja a warfarin hatását. Beringer, T. R. O. (Department of Health Care for the Elderly, Royal Group of Hospitals, Belfast, Észak-Írország): Postgrad. Med. J., 1997, 73, 657.

Manapság a rövid- és hosszútávú alvadásgátlás széles körben elterjedt, főleg a növekvő számarányú idősebb népességben a vissz- és verőeres thrombosisok megelőzésében és kezelésében. Az e korosztályba tartozó betegek többségének arteriosclerosis is van, s így lipidcsökkentő ké-

szítményeket is szednek. Mind az előrehaladott kor, mind a többszörös gyógyszeresedés mellékhatások kialakulására hajlamosít. Emellett a warfarinnal kapcsolatos interakció elterjedéséhez vezető gyógyszerek jegyzéke újabban bővült a ciprofloxacinnal, valamint az antidepresszánsok selectív serotoningátló csoportjával és az omeprazollal. A szerző 2 betegén észlelte a warfarin-bezafibrát interakciót.

Első betege 65 éves férfi, kinek távolabbi kórelőzményében gyermekkori rheumás láz, valamint 53 és 58 éves korában szívinfarctus és 64 éves korban mitralis billentyű + coronaria bypass műtét szerepel. Kezelés: hosszútávú warfarin adás (napi 4–5 mg), valamint 400 mg bezafibrát, 40 mg furosemid + 5 mg amilor. Beszállítása előtt 4 nappal vette észre baloldali végtagjainak gyengeségét, mely fokozatosan tovább romlott. Felvételekor ezenkívül ugyanott érzésvárat, valamint szintén baloldali látáscsökkenést észlelt. CT: csökkent perfusio a jobb frontoparietális agyi területen, melyet infarctusnak tartanak. Az INR (international normalised ratio) értéke 1,5, mely subtherapiás alvadásgátlásra utal (norm: 2,0–3,5); ugyanakkor vér-urea- és kreatininszintje normális. Kezelés: az eddigieket 30 000 E/24 óra i. v. heparinnal egészítik ki, de miután az INR érték a warfarin adag napi 6, illetve 7 mg-ra történő emelésére sem változik, a heparin adását elhagyják s a napi 400 mg bezafibrát adagját megfelelőzik. Ennek hatására az INR 48 óra alatt 2,5-re emelkedik és mind a végtaggyengeség, mind a szemtűnet elmúlik s a beteg sétakészsége is visszatér. (A beteg nem tudott a 2 szer interakciós lehetőségéről.)

A második beteg 75 éves nő, kinek kórelőzményében hypertonia, szív-elégtelenség, környéki érbetegség, idült obstructív légúti megbetegedés, valamint 60 éves korában occlusio miatti femoro-poplitealis bypass műtét szerepel. Therapia: napi 400 mg bezafibrát, alacsony zsírtartalmú étrend, valamint clonidin, amilorid, furosemid, salbutamol + ipratropium bromid inhalálás, továbbá napi 1 mg warfarin, mely tartósan therapiás szintet biztosított. Felvételét elesést követő jobboldali humerus- és combnyaktörés tette szükségessé. Ekkor haemoglobin szintje 9 g/dl, urea: 9,7 mmol/l, kreatinin:

114 $\mu\text{mol/l}$; az INR pedig 5,29. Ez utóbbi miatt megszüntetik a warfarin adást, melyre az INR subtherapiás szintre, 1,2-re csökken. Ekkor ismét adnak warfarint, napi 9, majd 6 mg-ot, mely után az INR 4 napon át 4 feletti volt. Ekkor a bezafibrát adagját felére csökkentették; ezzel és az eredeti, napi 1 mg-os warfarinnal haza tudták engedni a szépen javuló beteget.

A szerző szerint az INR lassú kezdeti csökkenésének oka a viszonylagosan magas warfarin adag melletti emelkedett INR hasonlatos volt a magas bezafibrát szint által előidézett képhez. Az ismertetett 2 beteg kórrajza egyértelműen rámutat a warfarin-bezafibrát interakció klinikai jelentőségére. Ezt a bezafibráton kívül leírták már clofibráttal, lovastatinnal, sőt al-

dosteronnal kapcsolatban is. Az interakció kialakulásának módja nem ismeretes. Fontos tehát az ilyen betegek rendszeres ellenőrzése, illetve ha warfarint szedőknél lipoidcsökkentőt is alkalmaznak, az alvadástgátló adagját felével-harmadával csökkenteni kell.

Major László dr.

BESZÁMOLÓK

Konferencia a ribavirin és interferon kombinált kezelésről krónikus hepatitis C megbetegedésben.

Madison, 1998. június 3.

A Hepatitis C vírus infekció az 1990-es évek igen gyakori egészségügyi problémája. Az Amerikai Betegségellenőrzés és Megelőzés Központ (CDCP) adatai alapján a HCV fertőzöttek 20–50%-ában fejlődik ki cirrhosis és 20–30%-ában alakul ki májrák vagy transzplantációt szükségessé tevő májelégtelenség. A HCV megközelítőleg 8–10 000 amerikai halálát okozza évente, s ez a szám várhatóan megháromszorozódik 2010-ig és meghaladja majd az AIDS okozta halálozások számát. Az Amerikai Májalapítvány beszámolt arról, hogy a HCV-t követő májelégtelenség a májtranszplantáció vezető oka az USA-ban.

Az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Szervezet (FDA) jóváhagyta az orális ribavirin és subcutan rekombináns alfa-interferon kombinált kezelést visszaeső krónikus hepatitis C infekcióban szenvedő betegekben. Ezt megelőzően csak az alfa-interferon kezelés volt engedélyezett HCV-infekcióban szenvedők esetén. Más vírusos megbetegedésekkel (AIDS) szerzett tapasztalatok is igazolták a kombinált terápia hatékonyságát a monoterápiával szemben. Az Intron-A a természetes alfa-interferon rekombináns változata, amelynek van mind antivirális, mind immunmoduláns hatása is. A Rebetol orális ribavirin, szintetikus nukleozid analóg, széles antivirális spektrummal.

A FDA döntése két multicentrikus vizsgálat eredményére támaszkodott. A kombinált kezelés biztonságosságát és hatékonyságát felmérő kettős vak vizsgálat 345 krónikus HCV infekcióban szenvedő, alfa-interferon kezelés után relapsust mutató (normális ALT érték a kezelés 18. hónapja végén, majd emelkedett értékek a terápia befejezése utáni 1 éven belül) beteget foglalt magába. A kezelés 6. hónapja után a kombinált kezelésben (alfa-interferon s. c. + ribavirin p. o.) részesülő betegek 45,7%-a (79 beteg a 173-ból) HCV-RNS negatívnak bizonyultak PCR technikával, míg ugyanez 4,7% volt (8/172) a placebo + rekombináns alfa-interferonban részesülőkben. Tehát a kombinált kezelés az alfa-interferon terápiát követő relapsusban 10-szeresre növelte a responsivitást. A betegek igen jól tolerálták a kombinált terápiát, mellékhatás 6%-ban alakult ki (az interferon + placebo csoportban ugyanez 3%). A leggyakoribb mellékhatások: influenza-szerű tünetek (fejfájás, étvágytalanság, levertség, izomfájdalmak, láz) voltak, amelyek a kezelés előrehaladtával csökkentek. Ezenkívül pszichiátriai megbetegedések is előfordultak, amelyek ritkán öngyilkossági kísérlethez is vezettek.

Az ajánlott dózis: 3 MIU Intron-A subcutan, heti 3 alkalommal és 1000 (75 testsúly kg alatt) – 1200 mg (75 ttkg felett) Rebetol napi két részletben 24 héten keresztül. Megfigyelték a kombinált (alfa-interferon és ribavirin) kezelés és a főtájs fejlődési rendellenességek kockázatát, s ezért fogamzóképes nők csak a terhesség kizárása után részesülhetnek ebben a terápiában.

Hagymási Krisztina dr.

Fehér János dr.

Orvosszakértői tevékenység az élet- és betegbiztosítás területén.

Interdiszciplináris fórum a MOTESZ és a Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság közös szervezésében
Budapest, 1998. március 26.

Mintegy 250 fős hallgatóság részvételével került sor a MOTESZ és a MÉBOT szervezésében a fenti címen az interdiszciplináris fórumra. A konferencia elnöki tisztét dr. Fehér János, dr. Fraknoi Péter és dr. Sótónyi Péter töltötték be.

Fehér János dr. megnyitójában röviden ismertette a magyarországi egészségbiztosítás történetét, a mai társadalombiztosítási rendszer kialakulásának körülményeit. Szólt arról, hogy megjelentek hazánkban is magánbiztosítók életbiztosítási és bizonyos egészségbiztosítási ajánlatokkal, továbbá az önkéntes egészségpénztárak is szerveződés alatt vannak, közülük néhányan működnek is. Az állami és magán egészségbiztosítás vonatkozásában kiemelte, hogy Magyarországon az egészségügyi ellátást döntően az állami egészségbiztosítás keretében kell megoldani, a magánbiztosítók számára csak bizonyos korlátok között kerülhet sor. Lényeges feladat, hogy tisztázott legyen milyen szolgáltatás jár társadalombiztosítási alapon. Enélkül ugyanis nem határozható meg pontosan, mi legyen a magán egészségbiztosítás célja, mit vállaljanak fel az önkéntes egészségpénztárak. Az alapellátás már ma is sok helyen vállalkozási alapon működik, elképzelhető ez a vállalkozási forma a szakellátás több területén is. A kórházi ellátás vonatkozásában azonban, véleménye szerint, csak kis részben – mintegy 10–15%-ban – van meg a mód a magánellátásra és magánegészségügyi biztosításra. A meg-

nyitó szavak után Fehér János dr. az alkohol okozta májbetegség prognózisával, biztosítás orvosi vonatkozásaival foglalkozott. Kiemelte, melyek azok a vizsgáló módszerek, amelyek leginkább alkalmasak a prognózis meghatározására, s így biztosítás orvostani felhasználásra.

Sótonyi Péter dr. bevezető szavaiban kiemelte, hogy a Magyar Igazságügyi Orvosok Társaságában sok évtizede foglalkoznak biztosítás orvosi kérdésekkel, 1975-ben alakult meg a Biztosítási Orvosi Szekció. Ez idő óta eltelt években jelentősen nőtt a biztosítási orvosi szakterület tevékenysége, önálló diszciplínává alakult e szakma, ismeretanyaga alapján ráépített szakképesítés kifejlesztése látszik célszerűnek, továbbá az új feladatok miatt szakmai kollégium kialakítása is időszerű lehet. Amennyiben biztosítás orvosi szakképesítés elfogadást nyerne a hivatalos fórumok által, annak magába kell foglalnia a különböző speciális szakterületeket, így a társadalombiztosítás, élet- és egészségbiztosítás, rokkantság stb. kérdésköreit. Előadásában bemutatta, milyen szakkönyvek segítik ma az orvosszakértői tevékenységet.

Horváth Imre dr. előadásában a magyarországi biztosítási orvostan történelmével foglalkozott, kiemelve Halász Géza és Hönig Izsó munkásságát. Révész István dr. az élet- és betegségbiztosítás orvosi kérdéseinek azonosságait és különbségeit mutatta be az általános orvostan és foglalkozási egészségügy területén, kitérve az alkalmasság és biztosítási elfogadhatóság fogalmaira.

A tudományos ülésszak további részében néhány fontosabb belgyógyászati megbetegedés prognózisát és annak várható következményeit (rokkantság, halandóság) tárgyalta több biztosítás orvostanban járatos szakember.

Bíró Sándor dr. az ischaemiás szívbetegségek ismertetése kapcsán bemutatta a különböző rizikótényezők hatását a mortalitásra, így a kalóriadús táplálkozás, a hypertonia, az aktivitás hiányának káros következményeit. Jakab Ferenc dr. ismertette, hogy a műtéti terhelés milyen következményekkel jár, mely műtétek azok, amelyek után nincs egészségkárosodás, s melyek azok, amelyek tartós rokkantságot, keresőképtelenséget okoznak. Rádi Attila dr. a hypertonia patomechanizmusáról szólt, továbbá arról, hogy mily mértékben kell a biztosítási orvosi munkában figyelembe venni a vérnyomásértékeket, a kezelés módját.

Lengyel Gabriella dr. előadásában a vírusos eredetű májbetegségeket tárgyalta, kiemelve, hogy a hepatitis A és E vírus csak akut betegséget hoz létre, míg a hepatitis B, C, D és a legújabban felfedezett G vírus idült májbetegséget is előidézhet, májcirrrosishoz, primer májcarcinomához vezethet. Egyes anyagcsere-betegségek prognózisára ugyancsak kitért.

Papp János dr. a vesebetegségek tárgyalása során kitért a vizeletvizsgálat fontosságára, különösképpen az albuminuria jelentőségére a prognózis megítélése szempontjából. Utalt arra is, hogy a vesetranszplantáció bevezetésével változott a vesebetegek biztosítás orvostani megítélése.

Rosta András dr. onkológiai kérdéseket tárgyaló előadásában kitért arra, hogy a daganatos betegségeket nem lehet egy csoportban tárgyalni. Részletesebben szólt a tüdőrákról, annak előidézésében szerepet játszó dohányzásról. Ha a 20 doboz/év dohányzás rizikófaktorát egynek vesszük, akkor 135 doboz cigaretta/év 33 rizikófaktorának felel meg.

Kalabay László dr. a balesetek és maradandó károsodások társadalombiztosítási és biztosítás orvostani megítélésének azonosságával és különbségeivel foglalkozott, Fraknói Péter dr. pedig előadásában a biztosítási csalások orvosszakértői problémáira tért ki.

Az interdiszciplináris tudományos ülés az előadásokat követően aktív, sok jó gondolatot felvető vitával folytatódott, majd Fehér János dr. összefoglalásával zárult. A zárszóban az elnök kiemelte, hogy az egyes biztosítási szakterületek ismeretanyaga egymással szorosan összefügg. A jelenlegi feladatok miatt ráépített biztosításorvostani szakvizsga lehetősége merül fel, továbbá megérett e szakterület arra is, hogy a meglévő tudományos társaságok (Magyar Életbiztosítási Orvostani Társaság, Társadalombiztosítási Tudományos Társaság) mellett újabb társaságok (baleset, rokkantság kérdéskörével foglalkozó) is alakuljanak, természetesen megfelelő együttműködést biztosítva egymás között. Felvetődik továbbá a szakmai elvek kidolgozása céljából esetlegesen szakmai kollégium létrehozása is.

Fehér János dr.

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta (HELP) Budapest VIII., Orczy tér 1. 1900

A Pécsi Orvostudományi Egyetemen habilitált kollégák névsora

Név	Beosztás	Munkahely
<i>Törvény alapján habilitáltak tekintendők</i>		
Dr. Alkonyi István	egyetemi tanár	Biokémiai Intézet
Dr. Bauer Miklós	egyetemi tanár	Fül-Orr-Gégeklinika
Dr. Belágyi József	egyetemi tanár	Kutatólaboratórium
Dr. Bellyei Árpád	egyetemi tanár	Orthopaediai Klinika
Dr. Czopf József	egyetemi tanár	Neurológiai Klinika
Dr. Csaba Imre	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Donhoffer Szilárd	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Dóczi Tamás	egyetemi tanár	Idegsebészeti Klinika
Dr. Ember István	egyetemi tanár	Népegészségtani Intézet
Dr. Emődy Levente	egyetemi tanár	Mikrobiológiai Intézet
Dr. Fekete Miklós	egyetemi tanár	Gyermecklinika
Dr. Fischer Emil	egyetemi tanár	Gyógyszertani Intézet
Dr. Flerkó Béla	emeritus professzor	Anatómiai Intézet
Dr. Forgon Mihály	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Gallyas Ferenc	egyetemi tanár	Idegsebészeti Klinika
Dr. Götz Frigyes	egyetemi tanár	Urológiai Klinika
Dr. Hideg Kálmán	egyetemi tanár	Kutatólaboratórium
Dr. Horváth Örs Péter	egyetemi tanár	I. sz. Sebészeti Klinika
Dr. Jávor Tibor	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Jobst Kázmér	emeritus professzor	
Dr. Karátson András	egyetemi tanár	Klinikai Kémiai Intézet
Dr. Karlinger Gy. Tihamér	nyugalmazott egyetemi tanár	Nephrológia
Dr. Kelényi Gábor	egyetemi tanár	
Dr. Kellermayer Miklós	egyetemi tanár	Pathológiai Intézet
Dr. Kett Károly	egyetemi tanár	Klinikai Kémiai Intézet
Dr. Kétyi Iván	egyetemi tanár	Sebészeti Tanszék
Dr. Kiss Tibor	nyugalmazott egyetemi tanár	Mikrobiológiai Intézet
Dr. Korompai Ferenc	egyetemi tanár	
Dr. Kovács Bálint	egyetemi tanár	II. sz. Sebészeti Klinika
Dr. Kovács Sándor	egyetemi tanár	Szemészeti Klinika
Dr. Kránicz János	egyetemi tanár	Kórleltani Intézet
Dr. Kuhn Endre	egyetemi tanár	Orthopaediai Klinika
Dr. Lázár Gyula	egyetemi tanár	Radiológiai Klinika
Dr. Lénárd László	egyetemi tanár	Anatómiai Intézet
Dr. Mess Béla	egyetemi tanár	Élettani Intézet
Dr. Mestyán Gyula	nyugalmazott egyetemi tanár	Anatómiai Intézet
Dr. Méhes Károly	egyetemi tanár	
Dr. Mérei F. Tibor	nyugalmazott egyetemi tanár	Gyermecklinika
Dr. Morava Endre	egyetemi tanár	
Dr. Mózsik Gyula	egyetemi tanár	Népegészségtani Intézet
Dr. Nagy Judit	egyetemi tanár	I. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Niedetzky Antal	egyetemi tanár	II. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Ozsváth Károly	egyetemi tanár	Biofizikai Intézet
Dr. Pajor László	egyetemi tanár	Pszichiátriai Klinika
Dr. Pálffy György	nyugalmazott egyetemi tanár	Pathológiai Intézet
Dr. Pintér András	egyetemi tanár	Gyermecklinika

Név	Beosztás	Munkahely
Dr. Pytel József	egyetemi tanár	Fül-Orr-Gégeklinika
Dr. Schneider Imre	egyetemi tanár	Bőrgyógyászati Klinika
Dr. Sétáló György	egyetemi tanár	Anatómiai Intézet
Dr. Somogyi Béla	egyetemi tanár	Biofizikai Intézet
Dr. Szabolcs József	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Szabó Gyula	egyetemi tanár	Fogászati Klinika
Dr. Szabó Imre	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Szabó Imre	egyetemi tanár	Magatartástudományi Intézet
Dr. Szabó István	egyetemi tanár	Szülészeti Klinika
Dr. Szabó János	egyetemi tanár	Fogászati Klinika
Dr. Szeberényi József	egyetemi tanár	Biológiai Intézet
Dr. Szelényi Zoltán	egyetemi tanár	Kórélettani Intézet
Dr. Székely József	egyetemi tanár	Szülészeti Klinika
Dr. Szolcsányi János	egyetemi tanár	Gyógyszertani Intézet
Dr. Takáts István	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Tekeres Miklós	egyetemi tanár	AITI
Dr. Tényi Jenő	egyetemi tanár	Népegészségtani Intézet
Dr. Than Gábor	egyetemi tanár	Szülészeti Klinika
Dr. Tigyi András	emeritus professzor	Anatómiai Intézet
Dr. Tigyi József	egyetemi tanár	Biofizikai Intézet
Dr. Tóth Gyula	egyetemi tanár	Orvosi Kémiai Intézet
Dr. Török Béla	nyugalmazott egyetemi tanár	
Dr. Trixler Mátyás	egyetemi tanár	Pszichiátriai Klinika
Dr. Vereczkei Lajos	egyetemi tanár	Magatartástudományi Intézet
<i>1994-ben habilitáltak</i>		
Dr. Ángyán Lajos	egyetemi tanár	Élettani Intézet
Dr. Czéh Gábor	tudományos főmunkatárs	MTA Kutatócsoport
Dr. Gregus Zoltán	docens	Gyógyszertani Intézet
Dr. Kosztolányi György	egyetemi tanár	Gyermekklinika
Dr. Rozsos István	osztályvezető főorvos	Kaposi Mór Kórház, Kaposvár
Dr. Salamon Antal	osztályvezető főorvos	Markusovszky Kórház, Szombathely
Dr. Soltész Gyula	egyetemi tanár	Gyermekklinika
Dr. Sümegi Balázs	egyetemi tanár	Biokémiai Intézet
Dr. Szekeres Júlia	egyetemi tanár	Mikrobiológiai Intézet
Dr. Vértes Marietta	egyetemi tanár	Élettani Intézet
<i>1995-ben habilitáltak</i>		
Dr. Barthó Loránd	docens	Gyógyszertani Intézet
Dr. Bárdosi László	docens	AITI
Dr. Beró Tamás	igazgató főorvos	Városi Kórház, Siófok
Dr. Horváth László	egyetemi tanár	Radiológiai Klinika
Dr. Kopa János	osztályvezető főorvos	Kaposi Mór Kórház, Kaposvár
Dr. Kovács L. Gábor	orvos-igazgató	Markusovszky Kórház, Szombathely
Dr. Losonczy Hajna	egyetemi tanár	I. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Nagy Attila	osztályvezető főorvos	Cholnoky Ferenc Kórház, Veszprém
Dr. Nagy Lajos	docens	I. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Németh Péter	docens	IBL
Dr. Nyárády József	egyetemi tanár	Traumatológiai Klinika
Dr. Pál Tibor	adjunktus	Mikrobiológiai Intézet
Dr. Pár Alajos	egyetemi tanár	I. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Rácz Péter	osztályvezető főorvos	Markusovszky Kórház, Szombathely
Dr. Róth Erzsébet	egyetemi tanár	Kísérletes Sebészeti Intézet
Dr. Rúzsás Csilla	adjunktus	Anatómiai Intézet
Dr. Solt Jenő	osztályvezető főorvos	Baranya Megyei Kórház, Pécs
Dr. Simon Kornél	osztályvezető főorvos	Szt. György Kórház, Székesfehérvár
Dr. Székely Miklós	docens	Kórélettani Intézet

Név	Beosztás	Munkahely
<i>1996-ban habilitáltak</i>		
Dr. Bódis József	osztályvezető főorvos	BM. Kórház Szülészeti
Dr. Csernus Valér	docens	Anatómiai Intézet
Dr. Farkas Mária	osztályvezető főorvos	Kaposi Mór Kórház, Kaposvár
Dr. Kispál Gyula	docens	Biokémiai Intézet
Dr. Krommer Károly	docens	Szülészeti Klinika
Dr. Melegh Béla	adjunktus	Gyermecklinika
Dr. Molnár Dénes	adjunktus	Gyermecklinika
Dr. Nyáry István	vezető főorvos	Országos Idegsebészeti Intézet
Dr. Sándor Attila	docens	Biokémiai Intézet
<i>1997-ben habilitáltak</i>		
Dr. Bajnóczky István	megbízott intézetvezető	Igazságügyi Orvostani Intézet
Dr. Ertl Tibor	docens	Szülészeti Klinika
Dr. Fehér János	professzor	Római Egyetem, Szemészet
Dr. Gardó Sándor	főorvos	Petz Aladár Kórház, Győr
Dr. Lengvári István	docens	Humán Anatómiai Intézet
Dr. Matolcsy András	adjunktus	Pathológiai Intézet
Dr. Ohmacht Róbert	docens	Orvosi Kémiai Intézet
Dr. Ovádi Judit	tudományos tanácsadó	MTA Enzimológia Budapest
Dr. Seress László	docens	Fiziológiai Intézet
Dr. Szepesi László	főorvos	Szombathely
Dr. Szilágyi András	docens	Szülészeti Klinika
Dr. Tóth Kálmán	docens	I. sz. Belgyógyászati Klinika
Dr. Varga László	főorvos	Markusovszky Kórház, Szombathely
Dr. Wéber György	docens	I. sz. Szülészeti Klinika
<i>1998-ban habilitáltak (diplomát az Egyetemi Napok ünnepségén kapnak)</i>		
Dr. Decsi Tamás	adjunktus	Gyermecklinika
Dr. Karádi Zoltán	docens	Fiziológiai Intézet
Dr. Kollár Lajos	docens	Sebészeti Tanszék
Dr. Ludány Andrea	docens	Klinikai Kémiai Intézet
Dr. Molnár Péter	docens	Orvosi Kémiai Intézet

A Pécsi Orvostudományi Egyetemen PhD fokozatot nyert kollégák névsora és PhD disszertációjának címe

Név	Értekezés címe
<i>1996</i>	
1. Dr. Cziráki Attila:	Invazív és noninvazív metodikák alkalmazása állatkísérletes modellben és humán I–IV. fázis során az antihypertenzív gyógyszerek klinikai farmakológiai vizsgálatában
2. Dr. Miseta Attila:	Egyértékű ionviszonyok és metabolizmus kapcsolata emlős vörösvértestekben
3. Dr. Trombitás Károly:	A miofibrillumok vázrendszerének szerepe és tulajdonságai az izomkontrakcióban
4. Dr. Telegdy Enikő:	Alopecia immunológiai vonatkozásai
5. Dr. Kozicz Tamás:	Peptid tartalmú idegi struktúrák vizsgálata béka központi idegrendszerében, különös tekintettel a látóközpontokra
6. Dr. Vida Imre:	Dendritic integration of synaptic inputs in hippocampal Ca 1 pyramidal cells in vitro
7. Dr. Bogner Péter:	Egyértékű ionok megoszlása permeabilizált sejtekben

Név	Értekezés címe
8. Dr. Hajnal András:	A mesolimbikus dopaminrendszer és projekciós területeinek szerepe a táplálkozás szabályozásában: neurokémiai léziók és in vivo mikrodialízises kísérletek
9. Dr. Zahorcsek Zsófia:	Az ultraibolya sugárzás dermatológiai jelentősége – immunológiai hatásai, korszerű terápiás alkalmazása
10. Dr. Henics Tamás:	Post-transcriptional control of lymphokine geneexpression: role of mRNA – protein interactions
11. Dr. Rékási Zoltán:	A tobozmirigy szekréciós mechanizmusának vizsgálata perfúziós rendszerben
12. Dr. Faludi Béla:	A táplálékfelvétel központi idegrendszeri szabályozása: A glukóz-monitorozó rendszer és az íz-percepció idegi és neurokémiai mechanizmusai a globus pallidusban
13. Dr. Erhardt Péter:	A Ras-fehérjék szerepe a sejten belüli jelátvitelben
1997	
14. Dr. Nagy Eszter:	Multifunkcionális fehérjék a sejtmetabolizmusban. A gliceraldehid-3-foszfát dehidrogenáz, mint adenin-uracil-gazdag szekvenciát felismerő RNS-kötő fehérje vizsgálata
15. Dr. Pethő Gábor:	A primér afferens neuronok farmakológiája és néhány funkcionális sajátossága
16. Dr. Pintér Erika:	A capsaicin-érzékeny szenzoros idegvégződések szerepe a véráramlás szabályozásában és a neurogén gyulladásban
17. Dr. Horváth Judit:	Luteinizáló és növekedési hormon felszabadulásra ható hypothalamikus hormonok, valamint analógjaik vizsgálata in vitro és in vivo rendszerekben
18. Dr. Aradi Ferenc:	Purin és pirimidin stacking kölcsönhatásának vizsgálata ¹ H NMR kémiai eltolódással
19. Dr. Lovász György:	Egyes prearthrotikus állapotok kísérletes és klinikai vizsgálata
20. Dr. Ternák Gábor:	Az Epstein-Barr-vírus (EBV) fertőzés szeroepidemiológiai vizsgálata és az aktuális EBV fertőzés gyakorisága nem mononucleosisos betegek körében
21. Dr. Szűcs György:	Humán rotavírusok cirkulációjának vizsgálata Magyarországon
22. Dr. Figler Mária:	Különböző élelmiszerek és élelmianyagok hatásának klinikai minősítése egészséges és beteg embereknél
23. Dr. Kelemen Katalin:	Immunological recognition of pregnancy and consequent-immuno-endocrine mechanismus
24. Dr. Szekeres György:	A sejtproliferációhoz kapcsolt Ki-67 nukleáris antigén immunmorfológiájának összefüggései funkciójával
25. Dr. Battyáni Zita:	Újabb prognosztikai faktorok melanoma malignumban
26. Nyitrai Miklós:	Izomfehérjék funkcionális dinamikájának vizsgálata fluoreszcencia spektroszkópiás módszerekkel
1998	
27. Dr. Porpáczy Zoltán:	Mitokondriális enzimek szerveződése az energiatermelő folyamatokban
28. ifj. Dr. Kellermayer Miklós:	Dinamikus citoskeletális kölcsönhatások vizsgálata in vitro molekuláris modellrendszerben
29. Dr. Schmidt Béla:	A szén-dioxid laser alkalmazása az ortopéd sebészetben
30. Dr. Vincze Áron:	A gasztroduodenális mucosa károsodás és regeneráció vizsgálata állatkísérletes modellekben: A defenzív oldal jelentősége
31. Dr. Dankó István:	Disztrofin molekulák expressziója MDX izomban
32. Dr. Karádi Oszkár:	A „Sebész” – és „Kémiai” vagotómia hatásainak összehasonlító állatkísérletes vizsgálata a gasztrointesztinális nyálkahártya védelmére és az indometacin-okozta károsodásra
33. Dr. Király Ágnes:	Peripheral mechanisms involved in the gastric responses to central vagal stimulation
34. Dr. Bódis Beáta:	Analysis of cytoprotection using in vitro models: mechanisms of cellular injury and its prevention on freshly isolated and cultured cells
35. Dr. Sütő Gábor:	The role of neuropeptides and cytokines in the brain regulation of gastric motor function
36. Dr. Horváth Zsolt:	Epilepsziás aktivitás elektrofiziológiai és morfológiai vizsgálata állatkísérletes modelleken
37. Dr. Kondákor István:	Vizuális ingerek hatása az agy spontán és eseményfüggő elektromos tevékenységére
38. Dr. Tényi Tamás:	A pszichózisok megértésével és kezelésével kapcsolatos újabb dinamikus pszichiátriai eredmények

A megelőzés és a gyógykezelés kapcsolata gyermek- és serdülőkorban

Gyermekgyógyászati Konferencia
Szervező: Magyar Arteriosclerosis Társaság
Gyermek Szekciója
Budapest, Hotel Agro
1998. október 30–31.

Témakörök:

A háziorvosi gondozás lehetőségei és határai; Gentikai és anyagcserekutatások újabb eredményei, zsírsavanyagcsere, homocystein, rheologiai faktorok, szabad oxigénradikálok, bakteriologiai tényezők;

Táplálkozás és veszélyeztetettség;

A vitaminok és nyomelemek meghatározó szerepe a cardiovascularis prevencióban;

Kövérség és magas vérnyomás;

Felismerhető-e a metabolikus X szindróma gyermek- és serdülőkorban?

Az egészségmagatartás és általában a mentálhigiéne kapcsolata a cardiovascularis prevencióval;

A felnőttkori betegségek gyermekkori megelőzésére irányuló közös erőfeszítések más krónikus betegségek, malignitások esetén.

A konferencia védnökei: dr. Kricsfalvi Péter prevenció miniszteri biztos Népjóléti Minisztérium, dr. Riesz Tamás főigazgató Országos Alapellátási Intézet, prof. dr. Romics László rektor Semmelweis Orvostudományi Egyetem

A konferencia elnöke dr. Szamosi Tamás elnök MATGYSSZ

Meghívott előadók: dr. Aszman Anna, prof. dr. Barna Mária, prof. dr. Czinner Antal, prof. dr. Fekete György, prof. dr. Gönczöl Éva, prof. dr. Halmy László, dr. Huszár András, dr. Kiss István, dr. Mihai Klára, dr. Molnár Dénes, dr. Oroszlán György, prof. dr. Romics László, prof. dr. Tasnádi Géza, prof. dr. Tulasay Tivadar, prof. dr. Veér András.

A konferencia egyúttal a HIETE Családorvosi Tanszék továbbképző rendezvénye, kreditpont értéke: 15 kreditpont

A konferencia regisztrációs díja 1998. augusztus 15-i befizetéssel 6500,- Ft, augusztus 15-e után 10 000 Ft.

Tudományos információ: dr. Szamosi Tamás SOTE II. sz. Gyermekklinika 1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9.

Tel.: 061-215-1380/2969, fax: 217-5770

Szervezési információ: Miklósi Ferenc Convention Budapest Kft. 1461 Budapest, Pf. 11.
Tel./Fax: 061-267-4583, 061-117-8773
Tel.: 06-30-222-569

Megalakult a Magyar Lágyszűrtumor Munkacsoport

A rosszindulatú lágyszűrtumorsejtek az összes malignus tumorok kb. másfél százalékát teszik ki. Az Országos Onkológiai Intézet statisztikai adatai szerint ez Magyarországra vonatkoztatva évi kb. 100–150 új beteget jelent.

A lágyszűrtumorsejtek diagnosztikája meglehetősen speciális feladat, problémát jelent a több mint 40féle entitás, így gyakran van szükség speciális immunhisztokémiai, elektromikroszkópiai vizsgálatokra, de szükség lehet molekulárbioológiai, citogenetikai, ill. cytotofotometriai vizsgálatokra is. Mind a patológusok, mind a sebészek többsége csak ritkán találkozhat malignus lágyszűrtumorsejtekkel. Jelenleg Magyarországon a lágyszűrtumorsejtes betegek elszórtan, általános sebészeti, ortopédiai, traumatológiai, szerencsésebb esetben onkológiai sebészeti osztályon kerülnek műtéti ellátásra.

Tekintve a daganatfejlések relatíve csekély számát, valamint a diagnosztikai nehézségeket, célszerű ezeket a betegeket erre specializálódott osztályokon egységes elvek alapján kezelni.

Mindezek alapján szükségesnek látszott egy interdiszciplináris onkológiai együttműködés létrehozása Magyar Lágyszűrtumor Munkacsoport elnevezéssel.

A Munkacsoportban részt vevő intézetek: Semmelweis OTE Ortopédiai Klinika; Uzsoi úti Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ; Szent János Kórház, HIETE Onkopatológiai és Citodiagnosztikai Tanszék; Országos Onkológiai Intézet Onkológiai Sebészeti, Onkológiai Belosztály, Radioterápiás Osztály, Patológiai Osztály; Szent István Kórház Központi Radiológia.

A munkacsoport tagjai együttműködve már az eddigiek során is jelentős tapasztalatokat szereztek lágyszűrtumorsejtek diagnosztikájában és kezelésében.

Alapvető célkitűzéseik:

1. A lágyszűrtumorsejtek szövettanának egységes szempontok alapján történő kiértékelése.
2. Új módszerek bevezetése a lágyszűrtumorsejtek diagnosztikájában (citogenetika, immunhisztokémia stb.).
3. Kemoterápiás protokollok egységesítése lágyszűrtumorsejtes betegeknél.

4. Egységes radioterápiás elvek bevezetése, új radioterápiás módszerek meghonosítása.
5. A lágyszűrtumorsejtes azonos sebészeti elvekkel történő kezelése.

6. Prospektív kutatási programok beindítása lágyszűrtumorsejtes betegeknek, különösen tekintettel diagnosztikai módszerekre, egyes kezelési eljárásokra, túlélésre, életminőségre vonatkozóan.

7. Konzultatív tevékenység országos szinten lágyszűrtumorsejtes esetek diagnosztikáját, kezelését illetően.

A Munkacsoport közös adatbázist tervez létrehozni a Semmelweis OTE Ortopédiai Klinikáján, egységes adatlapokat kimunkálni, mely lehetővé teszi számítógépes adatregisztrációt, adatfeldolgozást, ill. adatlekvást.

A Lágyszűrtumor Munkacsoport interdiszciplináris tevékenységét az egyenrangúság és önkéntesség alapján képzeli el, szívesen fogad soraiba minden ilyen irányba elkötelezett szakembert.

A Korányi Sándor Társaság november 13-án 10 órakor nagygyűlést rendez.

A gyűlés témája: az orbita betegségeinek diagnosztikája és gyógyítása. (Interdiszciplináris konferencia). A szemészeti előadások után az orbita betegségek radiológiai, képalkotó diagnosztikája, az arckoponya törések hatása és terápiája, a rosszindulatú daganatok orbitára való terjedése. A sugárterápia hatása, az orbita endokrin betegségei, az exophthalmus kezelése, mind szóba kerülnek a nagygyűlésen.

Az előreláthatólag 3 órás konferenciát fogadás követi.

A nagygyűlés helye: SOTE I. sz. Belklinika, Budapest VIII. Korányi S. u. 2/a. tanterme.

Francia ösztöndíjak

A francia Sanofi gyógyszeripár által támogatott „Le Pont Neuf” egyesület évente adományoz közép- és kelet-európai, franciául jól tudó fiatal orvosoknak ösztöndíjakat.

Az idén – cseh, lengyel, orosz és szlovák kollégák mellett – három magyar orvos; Nedeczky Gabriella (Szombathely), Liptai Zoltán (Pécs) és Domán István (Budapest) kapott lehetőséget arra, hogy egy franciaországi klinikán továbbfejlessze szak tudását.

A Sanofi vállalatcsoport nevében gratulálunk nekik!

PÁLYÁZATI HIRDETME NYEK

Az ajkai Magyar Imre Kórház főigazgató főorvosa pályázatot hirdet:

– 40 ágyas önálló II. belgyógyászati osztályon megüresedett osztályvezető főorvosi, valamint a

– 40 ágyas, új pulmonológiai osztályon lévő szakorvosi állás betöltésére.

A II. belgyógyászati osztály az általános belgyógyászattal és gastroenterológiai profilal rendelkezik. Pályázati feltétel: orvosi diploma, szakorvosi képesítés, magyar állampolgárság, a vezetői állás betöltéséhez legalább 10 éves szakmai gyakorlat. Pályázathoz csatolni kell: szakmai és személyi adatokat tartalmazó önéletrajzot, végzettségről, szakképzettségről szóló okiratot, Orvosi Kamara

tagságáról szóló igazolást, büntetlen előéletet igazoló 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt, a vezetői állás betöltéséhez az osztály működésére vonatkozó vezetői elképzelést, nyilatkozatot a pályázat betekintethezességéről.

Bérezés: a Kjt. szerint. Lakás megbeszélés tárgyát képezi.

Pályázatot a Magyar Imre Kórház főigazgató főorvosához Ajka, (Korányi F. u. 1. 8401) kell benyújtani a megjelenéstől számított 30 napon belül.

Kürönya Pál dr.
főigazgató főorvos

A Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza

(8800 Nagykanizsa, Szekeres József út 2–8.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézmény Traumatológia-Orthopead osztályára 2 fő pályakezdő és 2 fő fiatal szakorvos, vagy szakvizsga előtt álló orvosok részére.

Pályázati feltétel: Magyarországon szerzett orvosi diploma, magyar állampolgárság.

Az állások azonnal betölthetők.

Bérezés megbeszélés tárgyát képezi.

Igény szerint intézményünk Orvos- Nővér-szállóján férőhelyet biztosítunk.

A pályázatokat a Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza főigazgatójához kérjük benyújtani. Érdeklődni a (93) 313-050 telefon-számon lehet. Pályázathoz kérjük csatolni a végzettséget igazoló okmány(ok) hiteles másolatát és 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítványt. Határidő a pályázat megjelölésétől számított 30 nap.

Hungarian Medical Journal

August 23., 1998. Volume 139. No. 34.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

A new, radiation-free conditioning protocol with dibromomannitol in chronic myeloid leukemia (remarkably reduced transplant-related toxicity)

Kelemen, E., Dénes, R., Barta, A., Masszi, T., Reményi, P., Pálóczi, K., Báta, Á., Torbágyi, É., Sipos, A., Lengyel, L., Jakab, K., Gyódi, É., Réti, M., Földi, J., Páldi-Haris, P., Avalos, M., Fekete, S., Török, J., Hoffer, I., Jakab, J., Váradi, G., Petrányi, Gy. 2003

CLINICAL STUDIES

Cardiac rhabdomyomata as the first manifestation of tuberous sclerosis

Kádár, K., Buzás, E., Géczi, É., Lozsádi, K. 2013

NEWER SURGICAL METHODS

New method for elimination of perforating veins of lower leg

Bende, J., Mátyás, L., Virág, B., Hajdu, J., Helembai, L., Medgyesy, G., Senánszky, M. 2017

THE CLINICIAN AND THE LABORATORY

Serum's and saliva's testosterone levels in patients with erectile dysfunction

Corradi, Gy., Szathmári, M. 2021

CASE REPORTS

Repeated resections of hepatocellular cancer and its recurrences and removal of lung metastases

Gasztonyi, B., Pár, A., Molnár, F. T., Cseke, L., Horváth, Ö. P., Battányi, I., Hegedűs, G., Horváth, L., Mózsik, Gy. 2025

HORUS

On the life-work of professor László Haranghy

Vértes, L. 2029

In memoriam medical writers: Ferenc Gáspár and Ádám Raffy

Kapronczay, K. 2033

FROM THE LITERATURE

2035

NEWS OF SCIENTIFIC CARRIERS

2055

NEWS

2056

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámmal. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
fél évre 4860,- Ft, negyed évre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus
DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 34. szám – 1998. augusztus 23.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Géza dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), K. Tsuji dr.
(Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest, Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327. Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5004

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

A folyóirat célja. Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetéseket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetéseket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőiséget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

Kéziratok. A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni géppírással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címdalt; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címdaltól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címdalon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Céltűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjen oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésfelvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közzétették, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kézirathoz csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törtként való megadását és a százalékos érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsa”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

Bajusz, S.: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

Rónai, P., Daubner, K.: A Dixon műtét szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjen.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közzétehető.

Kémiai nevek és rövidítések. Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márkanev említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

Ortográfia. A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

Új, sugárzásmentes csontvelő-transzplantációs kondicionáló kezelés dibrom-mannitollal krónikus myeloid leukaemiában

Kelemen Endre dr.¹, Dénes Róbert dr.¹, Barta Anikó dr.¹, Masszi Tamás dr.³, Reményi Péter dr.³,
Pálóczi Katalin dr.¹, Báta Árpád dr.¹, Torbágyi Éva dr.¹, Sipos Andrea dr.¹, Lengyel Lilla dr.¹,
Jakab Katalin dr.¹, Gyódi Éva dr.¹, Réti Marienn dr.³, Földi János dr.¹, Páldi-Haris Piroška dr.¹,
Manuel Avalos dr.¹, Fekete Sándorné., Török Judit dr.¹, Hoffer Izabella dr.², Jakab Judit dr.²,
Váradi Gábor dr.⁴, Petrányi Győző dr.¹

Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet Budapest, (igazgató: Petrányi Győző dr.)¹,

Országos Vérellátó Központ Budapest, (igazgató: dr. Szabó János dr.)²

Szent László Kórház, Budapest, II. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Bíró László dr.)³

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)⁴

A szerzők 36 krónikus myeloid leukaemiás (CML) betegben HLA identikus testvér donor csontvelővel végzett transzplantáció során a hazai mitobronitolt (DBM) tartalmazó, nemzetközileg új kondicionáló, besugárzásmentes kezelést alkalmaztak (DBM/cytosin arabinosid/cyclophosphamid), melynek 7 éves (1990–1997) időszakra vonatkozó eredményeit foglalják össze. Számos prognosztikailag hátrányos tényező (40 év feletti kor a betegek közel 50%-ában, 10 betegben accelerált fázisú CML, átlagosan több mint két éves betegségtörténet) ellenére a betegek 3 évre vetített átlagos túlélése 30/36, míg a leukaemiamentes túlélés 26/36-nak bizonyult, ami megfelel a legjobb nemzetközi adatoknak. Az új kondicionáló kezeléssel végzett csontvelő-transzplantációk, összehasonlítva az egésztest-besugárzás/cyclophosphamid (TBI/CY), illetve busulphan és cyclophosphamid (Bu/CY) előkezelések klinikai tapasztalataival kevesebb toxikus szövődémmel jártak. Akut graft versus host betegség (GVHD) ritkábban (9/34) fordult elő, és annak súlyosabb formája csak 2 beteg esetében. Krónikus GVHD viszont 25/34 esetben jelentkezett, ami előnyös a leukaemiaellenes immunológiai reakció szempontjából. A megkapott csontvelőjű 34 beteg közül 6 esetben fordult elő relapsus, mely arány minimálisan nagyobb a TBI/CY, illetve Bu/CY kondicionálással végzett esetekhez viszonyítva. Nem fordult elő relapsus a diagnózistól számított egy éven belül transzplantációban részesült és az accelerált fázisban lévő betegekben. A leukaemiamentes állapot összefüggést mutatott a krónikus GVH betegség és a teljes kimerizmus kialakulásával.

Kulcsszavak: allogén csontvelő-átültetés, idült myeloid leukaemia dibrom-mannitol, graft versus host disease

A new radiation-free conditioning protocol with dibromomannitol in chronic myeloid leukemia (remarkably reduced transplant-related toxicity).

A new, radiation-free, conditioning protocol, containing the original Hungarian mitobronitol (DBM) (DBM/cytosine arabinoside/cyclophosphamide) has been applied to 36 chronic myeloid leukemia (CML) patients followed by bone marrow transplantation (BMT) from HLA identical sibling donors between 1990–1997. In spite of some prognostically disadvantageous factors (half of them were above 40 years, 10 out of 36 patients were in accelerated phase, the disease history was longer than 2 years in average) the overall survival (30/36) and the leukemia free survival rate (26/36) were in accordance with the best international results. Transplantation-related toxicity was remarkably reduced in comparison to bone marrow transplantation performed by total body irradiation/cyclophosphamide (TBI/Cy) or busulphan/cyclophosphamide (Bu/Cy) conditioning protocols. Acute graft versus host disease was present in lower percentage (9/36) and the number of serious cases was only 2/36. Chronic GVH disease, generally known to be associated with antileukemic effect (GVL), occurred in 25 of cases. Early haematological relapse among the 34 patients with functioning graft occurred in 6 patients which rate is slightly higher than reported after TBI/Cy or Bu/Cy conditioning treatment. There was no relapse among patients transplanted within one year post-diagnosis and patients having CML with accelerated phase. The leukemia free post-transplant period was in association with the chronic GVH disease and full chimeric state.

Key words: allogeneic bone marrow transplantation, chronic myeloid leukemia dibromomannitol, graft versus host disease

Rövidítések: ACD = adenin-citrát-dextróz; Ara-C = cytosine arabinoside; BMT = bone marrow transplantation (csontvelő-átültetés); Bu = busulphan; CML = krónikus myeloid leukaemia; CMV = Cytomegalovírus; CsA = cyclosporin A; Cy = Cytarabin; DBM = dibrom-mannitol; EBMT = European Bone Marrow Transplant Registry; GVH = graft versus host; IBMT = International Bone Marrow Transplant Registry; TBI = total body irradiation (teljestest-besugárzás); VNTR = variable number tandem repeat; VOD = veno-occlusiv májbetegség

Az elmúlt években több összefoglaló közlemény jelent meg a Philadelphia kromoszóma pozitív krónikus myeloid leukaemia (CML) komplex kezelésére vonatkozóan, melyekben mind a kemoterápiás és interferon kezelés, mind a csontvelő-transzplantáció legjobb terápiás eredményt biztosító feltételeit és körülményeit meghatározták (1, 6, 12, 22). A legnagyobb tapasztalat nemcsak azért alakult ki ezen betegségsoportban, mert a nemzetközi

regiszterek szerint a legtöbb allogén transzplantációt ebben a körképben végezték, hanem azért is, mert CML-ben a residualis betegség és a relapsus citogenetikai és molekuláris genetikai vizsgálatokkal quantitative módon is nyomon követhető (28). A CML csontvelő-transzplantációval történő kezelésében az allogén rokondonor alkalmazása mellett a nem rokon HLA azonos donorok csontvelői sejtjeivel történő transzplantációkat is bevezették (6). A teljestestbesugárzással (TBI) és cyclophosphamiddal (Cy) történő kezelés mellett (TBI/Cy) a busulphan és cyclophosphamid (Bu/Cy) kondicionáló kezelés is széles körben elterjedt, megfelelő indikációk figyelembevételével (9, 16, 40, 43).

CML-ben a HLA identikus rokon donorral történő csontvelő-transzplantációt követő túlélést elsősorban a betegség stádiuma határozza meg. Krónikus fázisban a seattle-i munkacsoport adatai szerint két évre vetítve 84%-os, öt éves vonatkozásban 78%-os az átlagos túlélés, szemben az accelerált fázisban végzett átültetésekkel, ahol 48%, illetve 40%. A blastos fázisban végzett átültetések mind két éves, mind öt éves megfigyelési idő tekintetében 20% alatti túlélést jelentenek (6). További fontos meghatározó faktor a betegség diagnózisa és a transzplantáció között eltelt időszak. Amennyiben 6 hónapon, illetve egy éven belül történik a transzplantáció, a túlélés közel 90%-os két év és 81%-os öt év múlva. Viszont, ha a diagnózis és a transzplantáció között több mint két év telt el, akkor ugyanezen időszakban a túlélés 50–75%-os értékeket mutat (6, 12). A túlélési adatok mellett nem hagyható figyelmen kívül a betegségmentes élettartamra, illetve a relapsus gyakoriságára vonatkozó értékelés. A legjobb adatok szerint a klinikai relapsus arány 3 évet figyelembe véve 10–15%, míg a citogenetikai relapsus 20% körüli értéket mutat (6). Közöltek 4%-os relapsus értéket is (5 év) Bu/Cy kondicionálás után CML krónikus fázisban, bár ebben az esetben a transzplantációs mortalitás 38%-os volt (9). Ezek az adatok természetesen a legjobb transzplantációs központok eredményeit tükrözik, az általános összesítések az IBMT és EBMT regiszterek, valamint a multicentrikus felmérések szerint ezektől eltérhetnek. Így például, a 3–5 éves leukaemiamentes túlélés általában 40–70%-ra tehető (9, 12, 22, 43).

A TBI/Cy kondicionáló kezelés ugyanúgy, mint a Bu/Cy kombináció a transzplantációval összefüggő halálozáson kívül általános toxikus mellékhatásokkal is jár. Így például Bu/Cy esetében mind a korai szövődmények, például „veno-occlusiv disease” (VOD) (6–34%), mucositis (95%), interstitialis pneumonitis (36%), haemorrhagiás cystitis (10%), mind a késői szövődmények, mind a cataracta, infertilitás, bakteriális, gomba- és vírusinfekciók előfordulása jelentős (20–90%). Az akut és krónikus graft versus host betegség (GVHD) pedig 30–40%-os gyakoriságú (3, 9, 40, 43).

A toxikus tünetek vagy súlyos szövődmények csökkentése céljából felmerült olyan módosított kondicionáló kezelések alkalmazása, melyek inkább myelosuppresszívok, szelektíven pusztítják el a malignus klónokat és kevésbé károsítják a recipiens normális myelo- és lymphopoiesist (3, 21, 29).

Munkánkban olyan új kondicionáló kezelésről számolunk be, amely CML-es betegekben myelosup-

presszív hatású és mentes sok olyan, a betegek szempontjából fontos, valamint költségöbbitet jelentő toxikus mellékhatástól, mint a mucositis, VOD. Kevesebb fertőzéses szövődményt okoz, csökkenti az akut GVHD reakció előfordulását és súlyosságát, ugyanakkor elősegíti a betegek többségében a krónikus GVHD kialakulását és ezúton a graft antileukaemiás hatásának kifejlődését. Végül, sok esetben megmarad a fertilitás mind férfiakban, mind nőbetegekben. Az új kondicionáló kezeléssel, 1990–1997 között nyert eredményeket három különböző központban transzplantáción átesett 36 beteg adatainak összegezésével mutatjuk be.

Módszerek

A betegek jellemzői

A három intézetben 1990 óta minden DBM protokollal kondicionált CML-es transzplantációban részesült beteget belevettünk a tanulmányba (Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet: 25 beteg; Szent László Kórház: 9 beteg; Semmelweis Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika: 2 beteg). A megfigyelési idő 15 hónaptól 82 hónapig terjedt, átlagban 2,5 év volt. A betegek általános adatait az 1. táblázatban foglaltuk össze. A nemi megoszlás közel egyforma, kor szerint a betegek közül 17-nek életkora 40 év feletti volt, melynek prognosztikai szempontból van jelentősége. A diagnózis és a csontvelő-transzplantáció között eltelt időszak átlagban 27 hónap volt. Ezen belül a betegek többségében (15/36) a transzplantációig eltelt idő két évnél hosszabb volt, tehát a rosszabb prognózisú csoportba tartoztak. A diagnózistól számított egy-két év közötti időszakban transzplantációban részesült jobb prognózisú betegek az összes eset 25%-át tették ki. A CML státuszára vonatkozóan a betegek többsége (26/36) első krónikus stádiumban került transzplantációra, 10 beteg (10/36) pedig accelerált stádiumban volt. Az accelerált állapot kritériumát az IBMTR által elfogadott jellemzők alapján határoztuk meg. A betegek egyéb adatait később részletezzük.

1. táblázat: DBM protokoll, valamint e protokoll szerinti előkészítésben részesült allogén csontvelővel transzplantált CML-s betegek legfontosabb adatai

Citosztatikum	Teljes dózis (mg/kg)	Nap
Mitobronitol (Myelobromol, DBM) per os	120	–9, –8, –7
Cytosine arabinoside (Ara-C) iv.	60	–7, –6, –5
Cyclophosphamide iv.	150	–4, –3, –2
Klinikai adatok	Szám	Átlag
Betegek Összes	36	
Férfi	19	
Nő	17	
Kor		
15–29 év	10	
30–39 év	9	38 év
40–49 év	11	
50–59 év	6	
CML státus		
Chronicus	26	
Accelerált	10	
A diagnózis és BMT közötti idő		
≤ 1 év	12	
1–2 év	9	27 hó
≥ 2 év	15	

DBM = Mitobronitol (Myelobromol) Chinoin, Budapest; CML = krónikus myeloid leukaemia; BMT = (bone marrow transplantation) csontvelő-transzplantáció

Kondicionáló és egyéb pretranszplantációs előkészítő tevékenység

A kondicionáláshoz használt kombinációban a Myelobromol (DBM, dibrom-mannitol) magyar kifejlesztésű alkilező citosztatikus anyag, mely erőteljes myelosuppresszív hatású (10, 20). A teljes DBM dózis: 120 mg/kg, amit három részre osztva adagolunk, a -9., -8. és -7. napon. A napi dózis így az összdózis $1/3$ -a, melyet a betegek 500 mg hatóanyagot tartalmazó kapszulák (Chinoin, Budapest) formájában, kétóránként szájon keresztül vesznek be. Az ugyancsak csontvelősuppresszív hatású cytosine-arabinosidot (Ara-C) (teljes dózis 60 mg/kg), -7., -6. és -5. napon kapták a betegek, 6 dózisban, 3-3 órás infúziók formájában, 12 óránként. Az immunsuppresszív hatású cyclophosphamid (Cy) teljes adagja 150 mg/kg, amit a -4., -3., -2. napokon adtunk (1. táblázat).

Ez a protokoll három lényeges elemében tér el a konvencionális kondicionáló kezelésektől, melyet CML betegségben alkalmaznak. Az egyik tényező a DBM mellett adott Ara-C additív hatása, a másik a nagyobb összdózisú cyclophosphamid alkalmazása, összehasonlítva a Bu/Cy és TBI/Cy tartalmú kondicionálással (120 mg/kg Cy összdózist tartalmaznak). Fontos megjegyezni, hogy a DBM összdózisa az állatkísérletes farmakológiai adatok alapján, az 50%-os letalitást okozó dózis kevesebb mint $1/10$ -e, így az emberi adagolásra számított dózis subletálisnak tekinthető (24). A betegeket a -11. naptól kezdve steril izolációs helyiségekben helyeztük el (szűrt levegő, pozitív nyomás). A szelektív dekontaminációt antibiotikus, antimikotikus és antivirális gyógyszeres kezeléssel végeztük, a nemzetközi protokolloknak megfelelően (-11. naptól ciprofloxacinnal, 2×500 mg/nap; -14. naptól fluconazole 200 mg/nap a megtapadásig; -6. naptól acyclovir 5×200 mg/nap a csontvelő-átültetést követő hat hónapig). A cytomegalovírus (CMV) prevenciót a következők szerint végezzük: CMV negatív recipiens esetén a donor CMV szerostátusától függetlenül CMV hyperimmunglobulin kezelést adunk 2 g/10 ttkg (20 ml/kg) dózisban a -1., +1., +21., +42., +63., +84. napokon; egyéb CMV szerológiai konstelláció esetén immunglobulin készítményt adunk 7,5 g (testtömegetől függetlenül) a -1., +1., +14., +28., +42., +56., +70., +84. napokon.

GVHD profilaxis

A nemzetközi protokolloknak megfelelően a -1. naptól cyclosporin (CsA) preventív kezelést adunk 1 mg/ttkg dózisban, 24 órás cseppinfúzióban (perfusor). A klinikai képtől és az akut GVHD kialakulásától függően – melyet a nemzetközileg elfogadott kritériumok alapján határoztunk meg – orális kezelésre térünk át CsA-szint monitorozás mellett (17, 38, 43). A CsA-hoz kombinált methotrexatot rövid infúzió formájában 15 mg/m² dózisban +1. napon és 10 mg/m² dózisban a +3., +6. és +11. napon adtuk, a rövid seattle-i protokollnak megfelelően.

A csontvelő-transzplantáció kivitelezése

A csontvelődonorok mindnyájan testvérek voltak, akik a recipienshez a 2. táblázatban feltüntetett módon viszonyultak nemek, HLA antigének és CMV státus vonatkozásában. A donor és recipiens HLA egyeztetését az I. osztályú antigénekre vonatkoztatva konvencionális szerotipizálással végeztük. A II. osztályú antigének meghatározása (DR, DQ, DP lokuszok) molekuláris genetikai módszerekkel történt (32, 41). Funkcionális tesztként minden esetben kevert lymphocita kultúrát végeztünk. A 36 donor-recipiens pár közül 34 esetben teljes HLA azonosságot lehetett megállapítani, mely a sejtközvetített funkcionális tesztekkel is bizonyítható volt. Két esetben egy HLA-A vagy -B antigén eltéréssel történt a transzplantáció. A donor csontvelőt mko. spina iliaca posteriorból nyerjük spinális érzéstelenítésben (Marcain), előzetesen levett és a donorok számára tárolt 2 E autotranszfúzió védelmében. A csontvelőt ACD-t tartalmazó mediumba vesszük le. A csontvelő processzálása során zsírmentesítés történik, illetve ABO major inkompatibilitás esetén a csontvelőt vörösvérsejt-mentesítjük, ABO minor inkompatibilitás esetén a levett csontvelőből a plazma eltávolításra kerül. A csontvelői sejteket tartalmazó készítményt a recipiens 10 mg chlorpheniramine-maleate és 100 mg liofilizált natrium-prednisolon-succinate előkezelést

2. táblázat: DBM protokollal kondicionált CML-s betegek allogén csontvelő-transzplantációval kapcsolatos jellemzői

Betegek	Betegszám	Átlag
Donor-recipiens jellemzők		
A nemek közötti viszony:		
Férfi beteg		
női donor	8	
férfi donor	11	
Nőbeteg		
női donor	9	
férfi donor	8	
HLA jellemzők:		
I. oszt. antigén eltérés	2	
II. oszt. antigén eltérés	0	
CMV szerostátus		
beteg szeronegatív		
donor szeronegatív	1	
donor szeropozitív	4	
beteg szeropozitív		
donor szeronegatív	9	
donor szeropozitív	22	
A csontvelő-transzplantátum jellemzői		
beadott magvas sejtszám átlaga*		$3,1 \times 10^8/\text{kg}$ ($1,2-5,7 \times 10^8/\text{kg}$)
megtapadás		
nincs	2 beteg**	
van	34 beteg	
granulocytopenia megindulása		
> 0,5 G/l; nap	(16-31)	25

* A perifériás összejtelt áttütemett beteg esetében a beadott sejtszám $16 \times 10^8/\text{kg}$ volt. Ezt az adatot az átlag kiszámításához nem használtuk fel.

** Egyes statisztikai értékeléseknél ezt a két beteget nem tudtuk figyelembe venni.

követően iv. cseppinfúzió formájában kapja meg, a csontvelő volumenétől függően 2-4 óra alatt. A beadott csontvelő esetében meghatározzuk a magvas sejtszámot, a mononuclearis sejtek számát, valamint az utóbbi években a CD 34+ összejt és progenitor sejt számot, és a T- és B-sejt szubpopulációkat. Huszonhét esetben (OHII) meghatároztuk a CFU-GM kolóniaképző sejtek számát is. Átlagban $3,1 \times 10^8/\text{kg}$ magvas sejtet transzplantáltunk, mely azonban a 3. táblázatban feltüntetett $1,2-5,7 \times 10^8/\text{kg}$ mennyiségig változott. Megjegyzendő, hogy az esetek felében sikerült $3,3 \times 10^8/\text{kg}$ sejtszámmal több sejtet beadnunk. Egy esetben (36. Szt. László Kh.) perifériás vér összejtkészítményt alkalmaztunk transzplantáció céljára (CD34+ sejtszám $7,76 \times 10^8/\text{kg}$).

Szövődmények kezelése és szupportív terápia

Láz esetén, többszörös mintavétel után (hemokultúrák) a bakteriológiai eredmény megérkezéséig, ceftazidim 3×2 g/nap, vancomycin 2×1 g/nap, amikacin 1000 mg/nap készítményeket adtunk. Amennyiben a lázmenet 4 nap után sem változott és még nem állt rendelkezésre bakteriológiai lelet, a kezelést teicoplanin 400 mg/nap vagy vancocin 2×1 g/nap antibiotikumokkal folytattuk. További 4 nap után sem reagáló lázmenet esetén pozitív mycologiai lelet nélkül is (!) kiegészítő Amphotericin-B kezelés indult, 1 mg/ttkg dózisban.

A már kialakult akut GVHD kezelésére methylprednisolon kezelést alkalmaztunk 2-10 mg/ttkg/nap iv. infúzió formájában, mely dózis a klinikai tünetektől függően változott. Ugyanakkor a CsA dózist is emeltük a vér szerumszint monitorozása mellett. Egyéb tüneti kezelést a protokollnak megfelelően alkalmaztunk.

Az engraftment és kimerizmus megállapításának módszere

Az engraftment (megtapadás) nemzetközi kritériuma a 3 egymást követő napon igazolt 500 feletti (0,5 G/l) granulocytaszám. A betegeknek az esetek többségében sejtfelszíni marker vizsgálatokat is végeztünk, melyről részletesen másutt számoltunk be módszertani vonatkozásban (30).

A kimerizmus vizsgálatára először a +28. napon került sor (a Szt. L. Kh. betegeinél későbbi időpontokban), kromoszóma meghatározás és VNTR analízis segítségével (11, 18, 31, 36, 44).

A relapsus megállapításához a citogenetikai, szövettani és molekuláris genetikai (bcr/abl) vizsgálatok együttes eredményét használtuk fel.

Donor lymphocyta infúzió adása (DLI kezelés)

Kezdődő relapsus miatt 7 betegnek 1–4 alkalommal adtunk donor lymphocyta infúziót immunterápiás céllal, melynek egyszeri dózisa átlag 1×10^8 /ttkg magvas sejt volt.

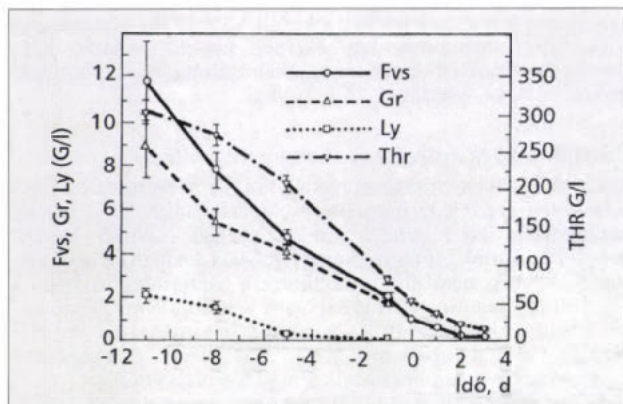
Statisztikai analízis

Kaplan–Meier statisztikai-matematikai módszert alkalmaztunk a betegek túlélési idejének meghatározásához (23). A relapsus statisztikai vizsgálatához a Pepe és mtsai által közölt számításokat vettük alapul (34).

Eredmények

A kondicionáló kezelés hatása a keringő véresejtekre

Az alkalmazott DBM tartalmú kondicionáló kezelés nem eredményezett egyenlő mértékű csökkenést a hematológiai jellemzőkben. A fehérvérsejtszám a kezelés megkezdése előtti átlag 12,0 G/l szintről egyenletes mértékig csökkent a transzplantáció napjáig, és elérte a 1,0 g/l szintet. A fehérvérsejtek teljes eltűnését a transzplantációt követő második naptól kezdve igazolhattuk. Ezen belül a granulocyták száma hasonló csökkenést mutatott: 9,0 G/l átlag értékről a transzplantáció napjáig < 1,0 G/l értékig csökkent. Ezzel ellentétben a lymphocyták száma a -5. napig meredeken és gyorsan esett, és már a transzplantáció napján is csak a kimutathatóság szintjén volt. A thrombocytaszám-csökkenés arányos volt a fehérvérsejtszám-csökkenés mértékével (1. ábra). A minimum értéket a transzplantációt követő 3–4. napon észleltük.



1. ábra: A DBM/Ara-C/Cy kondicionáló kezelés hatása a fehérvérsejt-, granulocyt-, lymphocyt- és thrombocytaszám (átlag \pm S. E.) alakulására (0. nap = csontvelő-transzplantáció) (n = 34)

3. táblázat: DBM protokollal kondicionált CML-s betegek allogén csontvelő-transzplantációval kapcsolatos szövődményei

Szövődmények	Betegszám	%
Akut GVHD (II–IV):	9	26,5
II.	7	20,7
III.	1	2,9
IV.	1	2,9
Krónikus GVHD:	25	73,5
enyhe	18	52,9
kiterjedt	7	20,6
Súlyos mucositis	0	0
VOD	0	0
CMV reaktivatio	3	8,3
Bakteriális sepsis	2	5,5
Invazív gombainfekció	2	5,5
Interstitialis pneumonitis	2	5,5
Vérzés	1	2,5

34 betegre számítva

A kezeléssel összefüggő toxikus mellékhatások

A DBM tartalmú kondicionáló kezelésre általánosságban jellemző, hogy a TBI/Cy és a Bu/Cy alkalmazásánál megfigyelt toxikus tünetek alig fordulnak elő. Ezek közül a legjellemzőbb, hogy hiányoznak a szájnyalkahártya és a gyomor-bél rendszer toxikus károsodását jelző tünetek, például súlyos mucositis 36 betegünk közül egyetlenegy esetben sem fordult elő. A betegek nem éreznek szájnyalkahártya-fájdalmat sem, ennek következtében a transzplantációt követő időszakban nincs táplálkozási nehézségük. A költséges teljes parenterális táplálás így általában mellőzhető (3. táblázat). Hasonlóképpen nem fordult elő VOD sem, ami az allogén transzplantáció egyik gyakori szövődménye. Kiterjedt vérzéseket csak egy esetben észleltünk. Egyéb toxikus mellékhatások, mint haemorrhagiás cystitis, interstitiális pneumonitis is csak kivételesen fordultak elő.

A DBM tartalmú kondicionálás másik jellemző eredménye, hogy jelentősen ritkábban figyelhető meg fertőzőes szövődmény. Bár mérsékelt lázas állapotot és kisebb jelentőségű fertőzést a betegek többségében megfigyeltünk, konvencionális kezelésre ezek gyorsan és jól reagáltak. Bakteriális szepszis csak két esetben, vagyis 5,5%-ban fordult elő. Invazív gombainfekciót szintén két esetben igazoltunk, mely aspergillosis és candidiasis volt. CMV reaktivációt három esetben, vagyis 8%-ban regisztráltunk. Más vírusfertőzés egyetlenegy esetben sem okozott klinikai problémát (3. táblázat).

A késői károsodások közül érdemes kiemelni, hogy cataracta nem fordult elő, és a fertilitás fennmaradhat, amit kezelt eseteink közül 2 nőbeteg sikeres terhessége és 1 transzplantáción átesett férfi beteg egészséges gyermeke bizonyít.

Megtapadás és kimerizmus

Allogén transzplantációt követően a betegek myelopoiesise átlagosan a 25. (16–31.) napon indult meg. A transzplantációt követő kimerizmust vércsoport-szerológiai, VNTR és citogenetikai markerek, valamint bcr/abl indirekt marker segítségével határoztuk meg. A 4. táblázat alapján látható, hogy az esetek többségében teljes kimerizmust igazolhattunk. A kimerizmus kialakulásának kinetikája változott, de általában a 30–40. napra

4. táblázat: DBM kondicionálással allogén csontvelő-transzplantáción átesett CML-s betegek kimerizmus vizsgálatai

Betegek	Nem	Betegség marker		Kimerizmus markerek Nemi kromoszóma	VNTR	Kimerizmus
		Ph. kromoszóma	bcr/abl			
1.	nő	negatív (30 MF)	-	-	-	teljes
2.	nő	negatív (12 MF)	-	-	-	teljes
3.	nő	negatív (14 MF)	-	XY 14 MF	-	teljes
4.	ffi	negatív (50 MF)	-	-	-	teljes
5.	ffi	negatív (20 MF)	negatív	-	-	teljes
6.	ffi	3 pozitív (9 MF)	1% pozitív	-	-	haem. relapsus
7.	nő	negatív (28 MF)	negatív	-	-	teljes
8.	nő	negatív (21 MF)	negatív	XY 21 MF	donor típusú	teljes
9.	nő	40 pozitív (40 MF)	100% pozitív	XX 40 MF	recipiens típusú	haem. relapsus
10.	ffi	negatív (17 MF)	negatív	-	-	teljes
*11.	nő	NT	-	-	-	haem. relapsus
12.	ffi	negatív (15 MF)	negatív	XX 15 MF	-	teljes
*13.	ffi	cytogen. relapsus	-	-	-	teljes
14.	nő	negatív (30 MF)	negatív	XY 30 MF	donor típusú	teljes
15.	nő	negatív (30 MF)	negatív	XY 30 MF	donor típusú	teljes
*16.	ffi	NT	-	-	-	haem. relapsus
*17.	ffi	NT	-	XX	-	teljes
18.	ffi	negatív (16 MF)	negatív	XX 16 MF	donor típusú	teljes
19.	ffi	27 pozitív (27 MF)	-	-	kevert típusú	haem. relapsus
*20.	ffi	Ph negatív	-	-	-	teljes
*21.	ffi	cytogen. rel.	-	XX	-	teljes
22.	ffi	negatív (35 MF)	negatív	XX 35 MF	-	teljes
23.	nő	35 pozitív (35 MF)	100 pozitív	XX 35 MF	-	haem. relapsus
*24.	ffi	**	-	-	-	-
25.	ffi	negatív (50 MF)	negatív	-	donor típusú	teljes
26.	ffi	11 pozitív (30 MF)	1% pozitív	-	kevert típusú	kevert
27.	nő	negatív (31 MF)	negatív	-	-	teljes
28.	ffi	negatív (40 MF)	negatív	XX 40 MF	-	teljes
29.	nő	negatív (26 MF)	negatív	-	-	teljes
*30.	nő	Ph negatív	-	XY	-	teljes
31.	ffi	negatív (82 MF)	negatív	XX 82 MF	donor típusú	teljes
32.	nő	13 pozitív (28 MF)	50% pozitív	-	kevert típusú	kevert
33.	ffi	negatív (30 MF)	negatív	-	donor típusú	teljes
*34.	nő	Ph negatív	-	-	-	teljes

Megjegyzés: a bcr/abl-t negatívnak vélelmeztük, amennyiben 10^{-3} nagyságrendig negatív; -: a vizsgálatnak nincs jelentősége pl. azonos nem esetén vagy nem történt meg; *: László Kh. beteganyaga; **: Ph negatív CML, egyéb kimerizmus marker sem áll rendelkezésre; A kimerizmus vizsgálatok időpontja: + 150. nap körül; VNTR = variable number of tandem repeats; MF = metafázis; NT = nem történt

kialakult, és attól kezdve stabilan fennállt. Átmenetileg (100 nap előtt) egyes esetekben, kevert kimerizmust igazoltunk.

Graft versus host betegség

A DBM kondicionáló kezelés egyik jellemző hatása, hogy a legsúlyosabb transzplantációs szövődmény, az akut GVHD enyhébb tünetekkel és kisebb számban fordul elő. A krónikus GVHD aránya ugyanakkor meg- egyezik más centrumok adataival. A 3. táblázatban rögzítettük az akut GVHD előfordulást, melyet ösz- szesen 9/34 esetben igazoltunk. III. és IV. fokozatú sú- lyos GVHD-t (17, 38) csak egy-egy betegben észlel- tünk.

Krónikus GVHD 25 esetben fordult elő. Ezek kö- zül 18 esetben enyhe formát, 7 esetben kiterjedt, sú- lyos, krónikus GVHD-t diagnosztizáltunk. Az akut és krónikus GVHD kapcsolatát vizsgálva igazolható, hogy 9 esetben követte az akut GVHD-t krónikus GVHD kialakulása, 16 esetben viszont de novo krónikus GVHD mutatkozott akut GVHD nélkül. Ez utóbbi esetekben a krónikus GVHD enyhe lefolyásának bizonyult.

Relapsus

Hematológiai relapsust 6 betegen igazoltunk, mely 34 betegre számítva 18%-os gyakoriságnak felel meg. A citogenetikai és molekuláris biológiai relapsusok száma 10, mely 29,4%-nak felel meg. Meg kell jegyeznünk, hogy a molekuláris biológiai relapsust jelző határértéket igen alacsonyra tettük, ami 2 betegen mutatott határértéket, és így inkább minimálisan residuais betegségeként érté- kelhető (5. táblázat).

Érdekes összefüggés mutatkozik a relapsusok és az akut, valamint krónikus GVH betegség megjelenése kö- zött. Akut GVHD után relapsus nem alakult ki. Kiterjedt formájú krónikus GVHD során csak egyetlenegy esetben fordult elő molekuláris genetikai relapsus, hematológiai jellemzők nélkül. A többi esetben relapsus nem alakult ki. Az enyhe formájú krónikus GVHD 14 esetben relap- susmentességet jelentett, míg egy esetben hematológiai relapsus, 3 esetben pedig molekuláris genetikai relapsus alakult ki.

Mindezen összefüggések jelzik, hogy DBM-Ara-C/Cy kondicionáló kezelést követően is fordított arányban áll az akut GVHD és a relapsusok előfordulása. Kiemelendő,

5. táblázat: DBM kondicionálással, allogén csontvelővel transzplantált CML-s betegek klinikai adatai

Vizsgált paraméterek	Betegszám
Élő beteg:	30
Túlélési időintervallum	
20–24 hónap	13
25–36 hónap	8
37–48 hónap	3
49–60 hónap	2
61–72 hónap	4
73–88 hónap	4
Leukémiamentes túlélés	26
Relapsus	
haematológiai	6
cytogenetikai	10
mol. biol. (bcr/abl) $10^{-4} <$	10
Meghalt betegek	6
Halálok szerinti bontás	
subduralis vérzés* (megtapadás előtt)	1
aspergillosis* (megtapadás előtt)	1
relapsus, blastos krízis	1
akut GVHD és CMV pneumonia	1
sepsis	1
2. BMT, relapsus	1

* 2 beteg meghalt az engraftment előtt, így a korábban bemutatott táblázatokban nem szerepeltek
A táblázatban 36 beteggel kalkuláltunk.

hogy a de novo enyhe krónikus GVHD is jelentős antileukaemiás hatású, és hozzájárul a relapsus kivédéséhez.

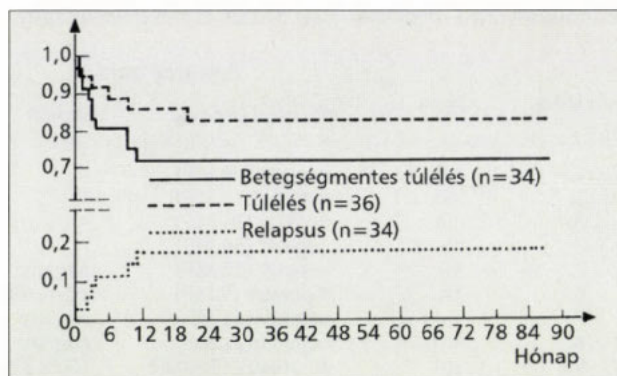
Jóllehet a relapsus főleg az alacsony sejtszámmal történt csontvelő-átültetésben részesült betegekben következett be, szabályszerű összefüggés a sejtszámok és relapsusok között nem volt. Több relapsus fordult elő viszont, ha 1 évvel hosszabb idő telt el a diagnózis és a transzplantáció között. Külön kiemelendő, hogy ez ideig egyetlenegy accelerált fázisban történt transzplantáció után sem fordult elő relapsus.

Nemzetközi tapasztalatok alapján (27, 37) relapsusban (7 esetben) donor-lymphocytá infúziót alkalmaztunk. Ez az immunterápiás kezelés három esetben remissziót eredményezett, a többi esetben nem váltott ki lényeges terápiás hatást.

Túlélés

A 36 beteg közül az eddigi adatok szerint 6 beteg halt meg; két beteg még a csontvelő megtapadása előtt, subduralis vérzés, illetve aspergillosis miatt. A további 34 beteg közül négyet veszítettünk el, akikben akut GVH betegség, CMV pneumonia, sepsis, illetve relapsus volt a halál oka. Ez összességében a 36 betegre vetítve 16,6% halálozási arányt jelent (5. táblázat).

A betegek túlélését a 5. táblázatban és a 2. ábrán mutatjuk be. A betegek élettartam-megoszlását figyelembe véve a 83,3%-os túlélés kialakításában három 5 évnél hosszabban túlélő betegünk szerepel. A betegek többségét még csak 1–2 évig figyeltük meg. Mindezeket figyelembe véve, a betegek leukaemiamentes túlélése 72,2%. Természetesen a megfigyelési periódus még rövid, változás várható, de eredményeink a legújabb nemzetközi statisztikákkal összehasonlítva jónak ítéltetők (5, 6, 12).



2. ábra: DBM/Ara-C/Cy kondicionáló kezelésben és allogén csontvelő-transzplantációban részesült CML betegek túlélése, leukémiamentes túlélése és a relapsus gyakorisága (Az X tengely az átültetéstől eltelt időt jelzi hónapokban. Tekintettel a két korai halálra, mely esetekben az átültetés sikeressége nem volt eldönthető, a számítás 34 betegre vonatkozik.)

Megbeszélés

A DBM eredeti, Magyarországon kifejlesztett citosztatikus gyógyszer (1,6-dibróm-1,6-dideoxy-D-mannitol), amelyet a D-mannitol észterifikációjával állítanak elő (10, 20). Alapvető farmakológiai hatását tekintve myelotrop tulajdonságú szer. Az alkilező, hasonló biológiai hatású gyógyszerekkel szemben, mint pl. a busulphan, hosszabb ideig marad a keringésben, így lassan ható, „depot” típusú alkilezőszernek nevezhető. Fontos kiemelni, hogy más citosztatikus gyógyszerek toxikus, illetve egyéb, mellékhatásaihoz viszonyítva, a DBM csak igen ritkán és enyhe formában okoz gastrointestinalis mellékhatásokat, mint pl. hányinger és hasmenés (10).

Az állatkísérletekből nyert farmakológiai adatok közül igen érdekesnek mutatkoznak az immunrendszerre gyakorolt hatások, melyeknek szerepe lehet a transzplantációval kapcsolatos klinikai megfigyelésekben. A lymphoid rendszer különböző elemeire és egyes immunfunkciókra a DBM-nek eltérő hatásai vannak. Amíg az elsősorban T-lymphocytáktól függő bőr-transzplantációs kilökődési reakciót igen erős mértékben bénítja, addig a humorális immunválaszra és elsősorban az IgM specifikus immunglobulin képzésre gyakorlatilag nem fejt ki károsító hatást. Állatkísérletekben az egyes nyirokszervekre gyakorolt toxicitás vizsgálata során igazolódott, hogy a thymusban szignifikáns mértékben kisebb károsító hatást fejt ki (35, 42). Nem tudunk azonban adatokat a DBM/Ara-C/Cy kombinált kezelésre vonatkozóan *in vitro*.

A DBM alkalmazását a krónikus myeloid leukaemia csontvelő-transzplantációval történő kezelésében Kelemen és mtsai vezették be (25). Ez a kondicionáló kezelés a DBM mellett Ara-C-t és Cy-t tartalmaz. Az 1985-ben nemzetközi folyóiratban megjelent, erre vonatkozó közleményük szerint a DBM igen jó hatású volt accelerált stádiumban lévő betegben végzett transzplantáció során (26). CML-es betegekben végzett további allogén csontvelő-transzplantációk hívták fel a figyelmet arra, hogy a DBM protokoll alkalmazásával a toxikus mellékhatások, mint mucositis, VOD, lázas állapot és súlyos fertőzések, valamint az akut GVH betegség súlyos formái (III–IV. fokozat) – más kondicionáló kezeléshez viszonyítva – ritkábban fordulnak elő (24). A DBM protokoll a CML-ben

elterjedt kondicionáló kezelésekhez viszonyítva kevésbé toxikus, ami a csontvelő-transzplantáció terápiás hatékonyságának növelésében, illetve a csontvelő-transzplantációt követő komplikációk súlyosságának mérséklésében nyilvánul meg (1, 21, 29, 33).

Ezen munkánkban 1990-től kezdődően 1997 júniusáig összesítettük a CML alapbetegség miatt allogén csontvelő-átültetéssel kezelt és DBM protokollal kondicionált betegek klinikai eredményeit. A betegszám és a három centrumban kapott hasonló eredmények alapján úgy gondoljuk, hogy a levont következtetések megbízhatóak és reprodukálhatóak, ugyanakkor megerősítik a Kelemen és mtsai által közölt eddigi eredményeket (26). A csontvelő-transzplantáció sikerességét számos általános és a betegségre vonatkozó tényező befolyásolja. Ezek közül jó prognosztikai faktornak tekinthető a fiatal életkor, a diagnózis és a transzplantáció közötti idő rövidsége, a betegséget tekintve az első krónikus fázis, acceleráció jelei nélkül (1, 6, 9, 22). Ugyancsak jelentős tényező a transzplantált magvas sejtek száma, mely $3-5 \times 10^8$ /recipiens ttkg mennyiségben biztosít optimális sejtmegetapadást és sejtviisszatérést (5, 6, 12, 22).

Saját betegeinket értékelve számos hátrányos prognosztikai tényezőt igazolhattunk: betegeink jelentős számban az idősebb korosztályhoz tartoztak (átlagéletkor: 38 év), és a diagnózistól a transzplantációig eltelt idő is nagyon hosszú, átlagosan 27 hónap (7-70 hónap) volt. A betegek több mint egyharmada accelerált klinikai stádiumban volt, és a transzplantált magvas sejtek száma az esetek felében nem érte el a javasolt minimum sejttszámot (3×10^8 /recipiens ttkg). Mindezek ellenére a transzplantált sejtek megetapadása (engraftment) mind a három fő sejtvonal (vörösvérsejt, fehérvérsejt, trombocyt) tekintetében eredményes volt. A hátrányos prognosztikai tényezők ellenére a működő grafttal rendelkező 34 betegből csak négy haláleset fordult elő, melyek közül kettő tulajdonítható fertőzéses szövődménnyel kapcsolatosnak. A betegek átlagos túlélése két éves időtartamra számítva 83%, ebből a leukaemia-mentes túlélés 72%. Irodalmi összehasonlítást végezve, eredményeink hasonlóan bizonyultak a seattle-i munkacsoport legújabbán közölt, CML első krónikus fázisában Bu/Cy kondicionálással végzett allogén transzplantációra vonatkozó eredményeihez (4). Összehasonlítva a seattle-i munkacsoport egy éven túl, de két éven belül transzplantált betegcsoportjának 75%-os leukaemia-mentes túlélési arányával, úgy tűnik, a DBM/Ara-C/Cy kondicionálással végzett transzplantációk a diagnózis és a transzplantáció között eltelt hosszú idő ellenére is hasonlóan jó eredményt adtak. Eredményeinket az European Bone Marrow Transplantation Group (EBMT) CML-ra vonatkozó legújabb adataival összevetve szintén az látható, hogy a DBM kondicionáló protokollal végzett transzplantációk túlélési adatai jobbakként az európai átlaghoz (Bu/Cy kondicionálás) képest (7, 8, 13, 14, 39).

A relapsus tekintetében saját adataink megegyeznek az európai eredményekkel, de kissé elmaradnak a seattle-i központ CML-ben közölt relapsus arányához képest. Két év poszttranszplantációs periódust értékelve, betegeinkben mind a citogenetikai, mind a molekuláris biológiai relapsus aránya 10/34-nek bizonyult, míg a seattle-i munkacsoport három évre számított, és az idegen donorral végzett transzplantációkat is magában foglaló adatai 15%-os klinikai és 20%-os citogenetikai relapsust igazolnak (6). Saját betegeinkben a hematológiai relapsus aránya 18%-nak (6/34 beteg) adódott. A gyakoribbnak tűnő relapsus kialakulásában több tényező, közöttük a már részletezett rosszabb prognosztikai faktorok és a transzplantált sejtek kisebb mennyisége játszhat

szerepet, de hiányzik még a DBM kondicionálás sajátos immunológiai modulációt kiváltó hatásának részletesebb elemzése, és a relapsus szempontjából történő kiértékelése. A relapsus citogenetikai jeleit mutató betegeket donor lymphocyt infúzióval kezelve, az esetek egy részében (3/7) sikerült elérni, hogy a beadott donor T-sejtek, felismerve és elpusztítva a recipiens leukaemiás sejtjeit, az alapbetegség gyógyulását eredményezzék hasonlóan az irodalmi adatokhoz (27, 37).

Az orálisan adott kondicionáló szerek (busulphan, DBM) esetében a szérumszintek meghatározása és a szövődményekkel való összefüggése nagyon fontos tényező. A seattle-i központ munkatársai legújabbán közölték, hogy Bu/Cy előkészítés után transzplantációban részesült betegek között csak azokban fordult elő relapsus, akiknek maximális busulphan szintje az átlag alatt volt (8, 43). A jelenleg ismertett betegek jelentős részében (OHII betegek) mi is rendszeresen vizsgáljuk és követjük a DBM plazmaszintjét. Klinikai szempontból mind a DBM rosszabb felszívódása (kevésbé erőyes kezelés), mind az esetlegesen akkumulálódó hatás (toxikus szint) ismerete fontos. Az eddigi vizsgálatok nem mutattak egyértelmű összefüggést a DBM plazmaszintek és a relapsusok között (Erdélyi Tóth és mtsai, személyes közlés), toxikus hatást pedig egyáltalán nem észleltünk.

A DBM protokoll egyik legfontosabb klinikai jellemzője, hogy csökken a súlyos, életet veszélyeztető akut GVHD aránya, és gyakori a de novo, enyhe krónikus GVHD. Nemzetközi adatok alapján az akut GVHD (II-IV stádium) gyakorisága 18-45%, míg a krónikus GVHD kialakulását 35%-ban adja meg az irodalom (5, 6, 42). Akut GVHD 9/34 esetben fordult elő betegeinkben, míg krónikus GVHD-t 25/34 esetben diagnosztizáltunk, mely dominálónan enyhe, kis kiterjedésű betegség volt. Eseteinkben is fordított arány igazolódott az akut GVHD és a relapsus között. A relapsus és a krónikus GVHD közötti összefüggést tanulmányozva összegezhető, hogy hematológiai relapsus csak egyetlen esetben fordult elő, amikor rendkívül enyhe GVHD-s tünetek jelentkeztek. A DBM előkezelés tehát úgy tűnik, nem hajlamosít súlyos akut GVHD kialakulására, de lehetővé teszi a krónikus GVHD kifejlődését, ezáltal az antileukaemiás (graft versus leukaemia) létrejöttét, egyben elősegítve a maradék leukaemiás sejtek elpusztítását.

A GVHD és relapsus kialakulására vonatkozó megfigyeléseink háttérben vizsgáljuk a DBM kondicionálás és a sejtviisszatérés összefüggését is. Összehasonlítást tettünk a TBI/Cy és a DBM/Ara-C/Cy tartalmú kondicionáló kezeléseket tekintve (30). A DBM kondicionálást követő sejtviisszatérés során alacsonyabbnak bizonyult a T-sejtek és az aktivált T-sejtek aránya, míg emelkedettnek a TcR $\gamma\delta$ sejtek aránya, ami előnyösnek tekinthető a GVHD, ill. az infekciók elleni védelem szempontjából, és alátámasztja a klinikai adatokat.

A kimerizmus kérdésének tanulmányozása különösen jelentős, ha feltételezzük, hogy saját nem kóros sejtek visszamaradhatnak a recipiens szervezetében. Betegeink egy részében a DBM kondicionálás után teljes kimerizmus alakult ki (4. táblázat), azonban előfordultak esetek, amikor az első 100 poszttranszplantációs napon belül kevert kimerizmust igazoltunk. A kevert kimerizmus megítélése és a relapsussal való összefüggése nem egyértelmű. A mi eddigi eseteink azokat az adatokat támasztják alá, ahol gyakoribbnak találták a relapsust a kevert kimerizmus állapotban (4, 15, 19).

A transzplantáció egyéb szövődményeit tekintve is kedvező a DBM tartalmú kondicionálás alkalmazása. Igen alacsony a VOD, súlyos mucositis, interstitialis pneumonitis, invazív gombafertőzés, CMV reaktiváció, egyéb vírusfertőzések és a bakteriális szepszis előfordulása (3. táblázat), szemben az irodalom adataival (5, 8, 9, 14, 28). Kísérletes adatokból nyert eredményeink alapján felvethető, hogy a klinikailag észlelt, súlyos szövődményektől mentes poszttranszplantációs periódus a DBM immunmodulációs hatásaival (sejtek és sejtfunkciók visszatérése, citokin hatások, kisebb toxikus hatás a recipiens szövetekben) állhat összefüggésben (30, 42).

Végül fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy a DBM kondicionáló protokoll kevesebb szövődményét alapul véve, a transzplantáción átesett betegnek kevesebb antibiotikus, antivirális és gombaellenes gyógyszerre van szüksége. A mucositis hiánya lehetővé teszi, hogy elhagyjuk a parenterális táplálást. A súlyos akut GVHD hiánya és a dominálón enyhe krónikus GVHD kevésbé erőlyes immunszuppresszív kezeléssel is egyensúlyban tartható, így a másodlagos, iatrogen immundeficiencia is kevésbé jelent problémát mind a szövődményeket (infekciók), mind az autoimmunszerű betegségeket tekintve. A leukaemiamentes élet teljességéhez hozzájárul, hogy a betegek egy részében a szexuális hormonok termelődése visszatért, és a betegek fogamzóképesek maradhatnak, illetve apaság lehetséges, ami nagyon ritka Bu/Cy kondicionálás és gyakorlatilag nem fordul elő TBI/Cy kezelés után (2).

Összefoglalva megállapítható, hogy a DBM-lal kombinált kezelés krónikus myeloid leukaemiás betegekben, más kondicionáló kezelésekkel szemben igen előnyös tulajdonságokat mutat a súlyos transzplantációs szövődmények jóval kisebb mértékű előfordulása tekintetében. Rendkívül fontosnak és érdekesnek tartjuk a klinikai eredmények háttérében lévő hematológiai és immunológiai események mind kísérletes, mind klinikai tisztázását. Ezeknek ismeretében ugyanis talán meglesz a lehetőség, hogy a protokoll továbbfejlesztésével és a transzplantációt követő, effektívebb immunterápiával a relapsus előfordulását jobban féken lehessen tartani, a graft versus leukaemia hatás erősítésével.

Köszönetnyilvánítás: Köszönetünket fejezzük ki mindazon kollégáknak, akik a csontvelő-transzplantációval kapcsolatos együttműködésben az infektológiai, dermatológiai és egyéb területet érintő általános és speciális diagnosztikai kérdésekben magas szintű szakmai tudásukkal közreműködtek. Külön hangsúlyoznunk kell a transzfúziológiai igények sokszor igen nehéz, de mindig minőségi kielégítését, az Országos Vérellátó Központ és a Heim Pál Kórház felelős munkatársainak segítségét. Mindkét intézet transzplantációs egységének főnővérei, nővérei és ápolói szakmai, etikai és lélektani szempontból is elismerendő tevékenysége nélkülözhetetlen volt az eredmények elérésében. Köszönjük Kertészné Orbán Ildikónak a kézirat elkészülése során és végső összeállításában nyújtott segítségét és pontos munkáját.

A munka a Copernicus'93 (ERB CIPA CT 930199), OTKA T-017638, OTKA T-012915 és OTKA T-05219 támogatásával készült.

IRODALOM: 1. Apperley, J. E., Hermans, J., van Biezen, A. és mtsai: Risk assesment for allogeneic transplantation in chronic myeloid leukaemia. Bone Marrow Transplantation, 1997, 19: S1, O578. – 2. Apperley, J. E., Rio, B., Ljungman, P. és mtsai: Outcome of conceptions in male and female patients previous-

ly treated by transplantation. Bone Marrow Transplantation 1997, Suppl. 1. Abstract O 836. – 3. Bearman, S. I., Appelbaum, F. R., Buckner, C. D. és mtsai: Regimen-Related Toxicity in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation. J. Clin. Oncology, 1988, 6, 1562–1568. – 4. Brent, L.: The discovery of immunologic tolerance. Human Immunology, 1997, 52, 75–81. – 5. Clift, R. A., Appelbaum, F. R., Thomas, E. D.: Treatment of Chronic Myeloid Leukemia by Marrow Transplantation. Blood, 1993, 82, 1954–1956. – 6. Clift, R. A., Storb, R.: Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. Bone Marrow Transplantation, 1996, Suppl. 3, S1–S3. – 7. Copelan, E. A., Grever, M. R., Kappor, N. és mtsai: Marrow transplantation following busulfan and cyclophosphamide for chronic myelogenous leukemia in accelerated or blastic phase. Br. J. Hematol., 1989, 71, 487. – 8. Demirer, T., Buckner, C. D., Appelbaum, F. R. és mtsai: Busulfan, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation for autologous of syngeneic marrow transplantation for acute and chronic myelogenous leukemia: phase I dose escalation of busulfan based on targeted plasma levels. Bone Marrow Transplantation, 1996, 17, 491–495. – 9. Devergie, A., Blaise, M., Attal, M. és mtsai: Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in First Chronic Phase: A Randomized Trial of Busulfan-Cytosin Versus Cytosin – Total Body Irradiation as Preparative Regimen: A Report From the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). Blood, 1995, 85, 2263–2268. – 10. Eckhardt, S., Selles, C., Horváth, I. P. és mtsai: Clinical results with DBM (1,6-dibrom-1,6-dideoxy-D-mannitol) in Chronic Granulocytic Leukaemia. Cancer Chemotherapy Reports, 1963, 33, 57. – 11. Edwards, A., Hammond, H. A., Jin, L. és mtsai: Genetic variation at five trimetric and tetrametric tandem repeat loci in four human population groups. Genomics, 1992, 12, 241–253. – 12. Enright, H., Daniels, K., Arthur, D. C. és mtsai: Related donor marrow transplant for chronic myeloid leukemia: patient characteristics predictive of outcome. Bone Marrow Transplantation, 1996, 17, 537–542. – 13. Goldman, J. M., Gale, R. P., Horowitz, M. M. és mtsai: Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: Increased risk of relapse associated with T-cell depletion. Ann. Intern. Med., 1988, 108, 806. – 14. Goldman, J. M., Apperley, J. F., Jones, L. és mtsai: Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med., 1986, 314, 202. – 15. Good, R. A.: Mixed chimerism and immunologic tolerance. N. Engl. J. Med., 1993, 328, 801–802. – 16. Gratwohl, A., Gorin, C., Apperley, J. és mtsai: The European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): A report from the President and the Chairmen of the Working Parties. Bone Marrow Transplantation, 1996, 18, 677–691. – 17. Gratwohl, A., Hermans, J., Apperley, J. és mtsai: Acute Graft-Versus-Host Disease: Grade and outcome in patients with Chronic Myelogenous Leukemia. Blood, 1995, 86, 813–818. – 18. Hermans, A., Gow, J., Selleri, L. és mtsai: Bcr-abl oncogene activation in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. Leukemia, 1988, 2, 628–633. – 19. Huss, R., Deeg, H. J., Gooley, T. és mtsai: Effect of mixed chimerism on graft-versus-host disease, disease recurrence and survival after HLA-identical marrow transplantation for aplastic anemia or chronic myelogenous leukemia. Bone Marrow Transplantation, 1996, 18, 767–776. – 20. Institoris, L., Horváth, I. P., Pethes, G. és mtsai: Metabolic Pathway of Cytostatic Dibromohexitols. Cancer Chemotherapy Report, 1967, 51, 261. – 21. Jankowski, R. A., Ildstad, S. T.: Chimerism and Tolerance: from Freemartin Cattle and Neonatal Mice to Humans. Human Immunology, 1997, 52, 155–161. – 22. Kantarjian, H. M., O'Brien, S., Anderlini, P. és mtsai: Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia: Current Status and Investigational Options. Blood, 1996, 87, 3069–3081. – 23. Kaplan, E. L., Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. Journal of the American Statistical Association, 1959, 53, 457–481. – 24. Kelemen, E., Jakab, K., Váradi, G. és mtsai: Non-Supralethal Mitobronitol/Cytarabine/Cyclophosphamide Conditioning without Irradiation before Bone Marrow Transplantation for Accelerated Chronic Granulocytic Leukemia: Apparent Absence of Acute Graft-Versus-Host Disease. Leukemia, 1993, 7, 939–945. – 25. Kelemen E., Jánossia M., Triska É.: Blastos fázisba került granulocytás leukaemia gyógyulása előzetes sugárkezelés nélkül végzett csontvelőátültetés után. Orvosi Hetilap, 1984, 125, 2725–2728. –

26. Kelemen, E., Jánossa, M., Triska, É. és mtsai: Bone marrow transplantation in accelerated chronic granulocytic leukaemia using dibromomannitol-preconditioning instead of total body irradiation. *Leukemia Research*, 1985, 9, 1009–1015. – 27. Kolb, H. J., Schattenberg, A., Goldman, J. M. és mtsai: Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. *Blood*, 1995, 86, 2041–2050. – 28. Mackinnon, S., Barnett, L., Heller, G.: Polymerase chain reaction is highly predictive of relapse in patients following T cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, 1996, 17, 643–647. – 29. Marshall, E., Woolford, L. B., Lord, B. I.: Continuous infusion of macrophage inflammatory protein MIP-1 α enhances leukocyte recovery and haemopoietic progenitor cell mobilization after cyclophosphamide. *Brit. J. of Cancer*, 1997, 75, 1715–1720. – 30. Milosevits, J., Dénes, R., Poros, A. és mtsai: Lymphocyte subset reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation using radiation-free conditioning regimen for patients with chronic granulocytic leukemia. *Int. J. Hematol.*, 1995, 62, 27–33. – 31. Nakamura, Y., Carlson, M., Krapcho, K. és mtsai: Isolation and mapping of a polymorphic DNA sequence (pMTC118) on chromosome 1p (D1S80). *Nucl. Acid Res.* 1988, 16, 9364. – 32. Olerup, O., Zetterquist, H.: HLA-DRB1*01 subtyping by allele-specific PCR amplification. A sensitive, specific and rapid technique. *Tissue Antigens*, 1991, 37, 197–204. – 33. Orchard, K., Giles, C., Apperley, J. F. és mtsai: LACE (Lomustine, Ara-C, Cyclophosphamide and Etoposide): an effective conditioning regimen for autologous and allogeneic transplantation with minimal regimen-related toxicity. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19:S1, S127. – 34. Pepe, M. S., Longton, G., Pettinger, M. és mtsai: Summarizing data on survival, relapse, and chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: motivation for and description of new methods. *British J. Hematol.*, 1993, 83, 602–607. – 35. Petrányi, Gy., Nouza, K., Szollár, J. és mtsai: Immunosuppressive effects of cy-

tostatic diastereometric dibromhexitols. *Folia Biologica*, 1969, 15, 366–376. – 36. Polymeropoulos, M. H., Rath, d. S., Xiao és mtsai: Tetranucleotide repeat polymorphism at the human beta actin related pseudo gene H-beta-Ac-psi-2 (ACTBP2). *Nucl. Acid. Res.*, 1992, 20, 1432. – 37. Porter, D. L., Roth, M. S., Lee, S. J. és mtsai: Adoptive immunotherapy with donor mononuclear cell infusions to treat relapse of acute leukemia or myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 1996, 18, 975–980. – 38. Przepiorka, D., Weisdorf, D., Martin, P. és mtsai: Consensus conference on acute GVHD grading. Meeting report. *Bone Marrow Transplantation*, 1995, 15, 825–828. – 39. Rindgen, O., Ruutu, R., Remberger, M. és mtsai: A randomized trial comparing busulphan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*, 1994, 83, 2723–2730. – 40. Slattery, J. T., Clift, R. A., Buckner, C. D. és mtsai: Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia: The Influence of Plasma Busulfan Levels on the Outcome of Transplantation. *Blood*, 1997, 89, 3055–3060. – 41. Staff: Research Resources Branch, NIAID (1976). NIH lymphocyte microcytotoxicity technique. In: Ray, J. G. (szerk.): NIAID Manual of Tissue Typing Techniques, 1976, 22–24. old. – 42. Szebeni, J., Barna, K., Uher, F. és mtsai: Comparison of the lymphoid toxicities of mitobronitol and busulphan in mice: reduced B cell toxicity and improved thymic recovery as possible contributors to the reduced risk for complications following BMT with mitobronitol preconditioning. *Leukemia*, 1997, 11, 1769–1774. – 43. Thomas, E. D., Clift, R. A., Fefer, A. és mtsai: Marrow Transplantation for the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia. *Annals of Int. Med.*, 1986, 104, 155–163. – 44. Wu, S., Seino, S., Bell, G. I.: Human collagen type II alpha 1 (Col2A1) gene VNTR polymorphism detected by gene amplification. *Nucl. Acid. Res.* 1990, 18, 3102.

(Kelemen Endre dr., Budapest, Pf. 424. 1519)

Szerkesztőségi kommentár

A magyar orvostudomány történetében jelentős esemény történt közel 25 évvel ezelőtt. Ez volt az első csontvelő-átültetés, melyet Kelemen Endre dr. Széchenyi-díjas professzor és munkatársai végeztek Budapesten a Ssemelweis OTE I. Belgyógyászati Klinikáján (1), alig néhány évvel az úttörő Donald Thomas Nobel-díjas professzor világviszonylatban első transzplantációt követően (3). Az elmúlt negyed század alatt a csontvelő-transzplantáció, különösen a rosszindulatú hematológiai, de más immunológiai és daganatos betegségekben is, rutin eljárássá vált, több tízezer, a korábbiakban kilátástalannak tudott beteg életét megmentve.

Kelemen professzor és munkatársainak ezen közleménye több szempontból is kiemelkedő eredményekről számol be. A csontvelő-transzplantáció előkészítése, a kondicionáló kezelés a teljestest-besugárzás helyett „myeloablátív” citosztatikus gyógyszerrel is történhet. Az új eljárás egy eredetileg hazánkban fejlesztett citosztatikus vegyületet, a dibromomannitolt (DBM) alkalmazza a kondicionáló kezelés protokolljában. Az első kezelés e célból már 1974-ben megtörtént, a részletes adatok a Magyar Belorvosi Archivumban jelentek meg (1). A felismerést azonban nem méltatták támogatásra, pedig már ezen eljárásnak más nemzetközi megítélése lehetne és az jó néhány beteg számára jelenthetett volna előnyt, amint ezt a közleményben olvashatjuk. Az eljárás alapvető koncepcióbeli eltérése annak bizonyítása, hogy a gyógyulásnak nem előfeltétele a radikális csontvelő-kiírtás.

A munkacsoport 1971-ben végzett magzatból származó saját máj- és sziktasak haemopoieticus összejtátültetést súlyos csontvelő-aplasiás anyán, aki meggyógyult, ma is egészséges és a beavatkozás óta semmilyen kezelésre nem volt szükség. A részletek az Orv. Hetil.-ban is megjelentek (2). A kilencvenes évek elejétől azonban az új módszert az Országos Haematológiai és Immunológiai Intézetben bevezették, így igazolást nyerhettek a kezdeti biztató eredmények. A módszer sikeres alkalmazására a Szent László Kórházban is sor került.

A DBM kondicionáló kezelésnek a hasonló hatású és ugyanerre a célra alkalmazott Busulfan (Bu) protokollal szemben számos előnye van; ezek közül a szignifikánsan kevesebb szövődmény a legjelentősebb. Ma már nemzetközi szakmai fórumok és a szaktekintélyek is felfigyeltek az eredményekre. Ennek következtében Indiában, ahol a krónikus myeloid leukaemia (CML) az egyik leggyakoribb malignus hematológiai betegség, a módszert nemzetközi együttműködés keretében alkalmazni fogják. Megvan a remény arra is, hogy a közeljövőben a módszer európai közös multicentrikus kipróbálása is megindulhat. Gond azonban, hogy a DBM-et már nem gyártják és kevés az anyag. Így rendkívül fontos az OMFB által támogatott új farmakológiai kutatás és a hazai gyártás újbóli megindítása.

Az új módszer legnagyobb eredménye elsősorban a betegek kedvezőbb gyógyulásának, kevesebb szenvedésének tulajdonítható, amelyek a csontvelő-transzplantációnál a legfontosabb szempontok. Ezeken kívül, a DBM-lal előkészített betegek az átültetés után, szem-

ben a sugárzással előkészítettekkel, nem válnak nem-zőképeség szempontjából sterillé. Végül a sugárzás mellőzése kapcsán a védekezőrendszerek kímélése kevesebb fertőzéses szövődménnyel jár, így ezek elhárításának terhei számottevően kisebbek. Bízunk abban, hogy DBM és az új kezelési protokoll a hazai orvostudomány eredményeinek tárházát határainkon túl is gazdagítani fogja.

IRODALOM: 1. *Bach I., Tulassay Zs., Horváth T. és mtsai:* Csontvelő-átültetés myelobromol panmyelophthisisben valódi polycythaemiás betegen. *MBA*, 1976, 29, 195–204. – 2. *Puskás E., Laub M., Köves P. és mtsai:* Idült csontvelő-aplasia gyógyulása fiatal anyán saját 22 mm-es embriója szikzacskó és máj eredetű sejtjeinek vénás befecskendezése után. Előzetes közlemény. *Orv. Hetil.*, 1973, 114, 260–263. – 3. *Thomas, E. D., Lochte, H. L. jr. és mtsai:* Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med.*, 1957, 257, 491–496.

ÁRENGEDMÉNY

A **Springer Hungarica Kiadó** készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között – a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetén – a *Gyógyszeres terápia* sorozat alábbi kötetei kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Gődény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek 1200,- (1490,-)

Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók 1600,- (1900,-)

Jávor-Pár: Gasztroenterológia – hepatológia 1000,- (1190,-)

Matos: Időskorú betegek kezelése 1100,- (1290,-)

Pecze-Sas: Hematológia 1000,- (1290,-)

Mind az öt kötet megvásárlása esetén 5900,- Ft helyett **5000,- Ft-ért** adjuk a könyveket.

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából kaphatók, és megrendelhetők levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap (OH 98/34)

(Kérjük a megrendelőlapot értelemszerűen kitölteni, a nem kívánt rész törlendő!)

1. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Gődény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek példányban 1200,- Ft/pld. áron,

Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók példányban 1600,- Ft/pld. áron,

Jávor-Pár: Gasztroenterológia – hepatológia példányban 1000,- Ft/pld. áron,

Matos: Időskorú betegek kezelése példányban 1100,- Ft/pld. áron,

Pecze-Sas: Hematológia példányban 1000,- Ft/pld. áron.

2. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem a *Gyógyszeres terápia* sorozat jelenleg kapható öt kötetét egy-egy példányban (*Gődény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek*, *Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók*, *Jávor-Pár: Gasztroenterológia – hepatológia*, *Matos: Időskorú betegek kezelése* és *Pecze-Sas: Hematológia*) **5000,- Ft-os** kedvezményes csomagáron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címzettje:

Tudomásul veszem, hogy kedvezményes vásárlás esetén

- a kiadó 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel,
- a megadott kedvezményen kívül semmilyen más kedvezményben nem részesülhetek.

.....
aláírás

Rhabdomyoma mint a gyermekkori sclerosis tuberosa első manifesztációja

Kádár Krisztina dr.¹, Buzás Emil dr.², Géczi Éva dr.³, Lozsádi Károly dr.¹

Gottsegen György Országos Kardiológiai Intézet, Budapest (főigazgató: Palik Imre dr.)¹

Markusovszky Kórház, Szombathely, Gyermek Kardiológiai Osztály (főorvos: Buzás Emil dr.)²

Hajdú-Bihar Megyei Kenézy Gyula Kórház, Debrecen, Gyermekszívbeteg-gondozó (főorvos: Géczi Éva dr.)³

Napjainkban az echokardiográfia a szívdaganatok diagnosztikájának elsődleges vizsgálóeljárása. A hazánkban általunk bevezetett csecsemő- és gyermekechokardiográfia segítségével 1984 óta 11 szívtumort diagnosztizáltunk és követtünk. Közülük négy betegben a sclerosis tuberosa egyéb klinikai tünete csak a későbbiekben jelent meg. Egyikükben a szívtumort még a magzati életben ismertük fel. Közleményünkben összefoglaljuk a betegek kórlefolrásának adatait és felhívjuk a figyelmet arra, hogy a sclerosis tuberosának sokszor az első tünete lehet a szívtumor, így a szoros ellenőrzés elkerülhetetlen. Tudomásunk szerint elsőként ismertetjük hazánkban a sclerosis tuberosa korai diagnosztikai lehetőségét az echokardiográfiával felismert szívtumor bemutatásával.

Kulcsszavak: echokardiográfia, szívtumor, sclerosis tuberosa

Cardiac rhabdomyomata as the first manifestation of tuberous sclerosis. Two dimensional echocardiography seems to be the best diagnostic tool for diagnosis of cardiac tumors. In our practice using 2 dimensional echocardiography in pediatric patients from 1984 11 cardiac tumors were diagnosed and followed-up. Four of them the cardiac rhabdomyomata (one of them diagnosed in utero) was the first manifestation of tuberous sclerosis. We summarized the follow-up data from our patients with cardiac rhabdomyomata. The detection of cardiac tumor in the fetal or infant period is of outmost importance in the early diagnosis of tuberous sclerosis and suggest careful follow-up and management. To the best of our knowledge no report of tuberous sclerosis based on echocardiographic diagnosis of cardiac rhabdomyomata has been described in our country.

Key words: echocardiography, cardiac tumors, tuberous sclerosis

Az echokardiográfia (EC) a szívizomdaganatoknak napjainkban elsődleges vizsgálóeljárása. A Gottsegen György OKI-ban a magas felbontóképességű echokardiográfias vizsgálómódszer bevezetése óta (1984) csecsemőkben és gyermekekben (9), majd a praenatalis echokardiográfia alkalmazásával (1986) már intrauterin felismert szívtumor jelenlétével hívtuk fel a figyelmet sclerosis tuberosa (ST) lehetőségére (14). Tekintettel arra, hogy hazai vonatkozásban nem ismert a ST előfordulásának gyakorisága, összegezzük eddigi betegeink adatait, továbbá tapasztalataink ismertetésével felhívjuk a gyermekgyógyászok és praenatalis diagnosztikával foglalkozók figyelmét a korai diagnózis lehetőségére.

Az első ST beteget 1862-ben Von Recklinghausen publikálta (12). Bár több mint egy évszázad telt el, információink máig is hiányosak erről a betegségről. A ST prevalenciája nem ismert. Hunt és Lindenbaum 1984-ben oxfordi területen 1 : 15 000–30 000, míg Haslam lényegesen alacsonyabb, 1 : 100 000 előfordulásról számolt be (5, 8). Az ok a betegség különböző expresszivitása lehet, de az is feltételezhető, hogy az enyhébb esetek nem derülnek ki. A ST egy multisztémás betegség, mely a központi idegrendszer, vesét, szívet, tüdőt érintheti, és autoszomális domináns öröklődést mutat. A szívérintettség szívtumorban – többnyire többszörös rhabdomyomában (RM) – nyilvánul meg. A RM a leggyakoribb primer szív-

tumor gyermekkorban, melynek klinikuma rendkívül változatos. A súlyos hemodinamikai obstrukció, szívéltelenség, arrhythmia, de teljes tünetmentesség is előfordul, mely különbségek a tumor lokalizációjától, méretétől és myocardialis kiterjedtségéből adódnak. Az intrauterin életben néha hydrops foetalis, arrhythmia okozhat. A ST praenatalis diagnosztikája nehéz, hiszen a bőr, szemészeti, cerebrális manifesztációkat intrauterin nem lehet felismerni, így különösen nagy a jelentősége az EC-nak, miután a szívérintettség/tumor ezzel könnyen felismerhető.

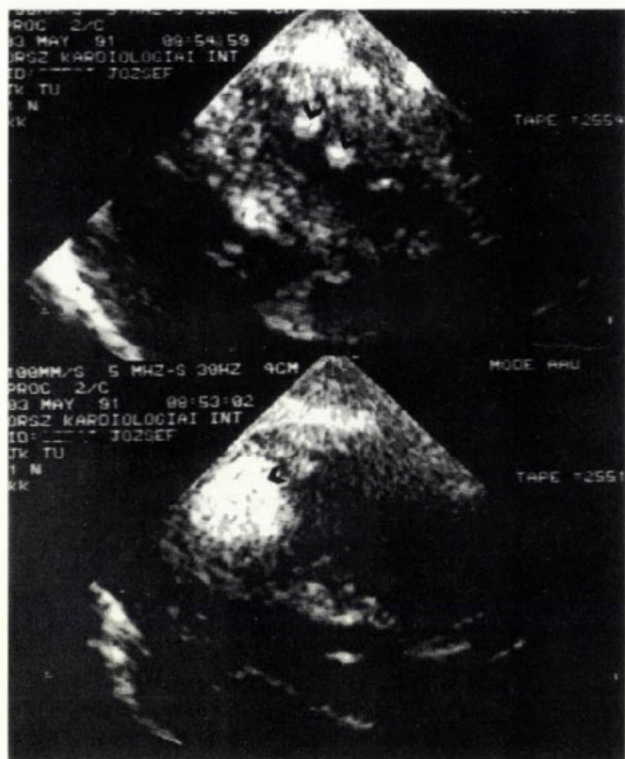
Betegek

Az Országos Kardiológiai Intézetben 1984 óta EC-val csecsemő-gyermekekben, illetve praenatalisan 13 betegben találtunk primer szívtumort (1. ábra). Ebből 2 betegben az EC-s morfológia, elhelyezkedés alapján a tumor nem tartottuk RM-nak, ezt csak a későbbi hisztológiai lelet igazolta (fibroma). Család-vizsgálatok csupán az anamnézis alapján történtek.

Eredmények

A 11 RM-s betegből kettőt a csecsemőkori műtéti feltárás során veszítettünk el; a szöveten a rhabdomyomát erősítette meg. A 9 beteg hosszú távú (1 év–13 év; átl.: 5 év) nyomon követésének adatait értékeltük a progresszió-regresszió és a ST egyéb tüneteinek megjelenése

Rövidítések: EC = echokardiográfia; ST = sclerosis tuberosa; RM = rhabdomyoma



1. ábra: Jobb kamrai többszörös szívtumor. A jobb kamra szabad falában két kisebb, a csúcsban egy nagy tumorra mutatnak a nyilak. Parasternalis négyüregi kép „zoom” technikával nagyítva

szempontjából. A 9 megfigyelt betegből 4-ben jelentek meg a sclerosis tuberosa egyéb tünetei is. A ST-s betegek kórlefolyását az 1. táblázat tartalmazza. A nem ST-s betegek élnek, panaszmentesek, a rhabdomyoma nem növekedett, progressziót nem mutatott, így műtetre nem volt szükség.

1. táblázat: A ST-s betegek kórtörténete

	Életkor a dg. idején (év)	Nyomon követés (év)	Neurol. tünetek (eclampsia)	Regresszió (tumor)
K. K.	2	10	+	műtét
P. F.	2	12	+	mérés.
F. J.	0,5	2	+++	-
Sz. J.	intrauterin	4	+++	mérés.

mérés.: mérsékelt regresszió

Betegeink klinikumában a legsajátosabb jellemvonás az volt, hogy mindegyik esetben az első tünet az EC-val felismert szívtumor volt; mindig megelőzve a ST egyéb tüneteinek megjelenését. Három esetben éppen az EC-val felismert RM után mi hívtuk fel a figyelmet a ST egyéb tüneteinek keresésére. Ennek különösen a praenatalisan felismert esetben volt jelentősége, hiszen már a perinatalis időszakban javasoltuk a neurológiai vizsgálatok elvégzését, így a súlyos, nehezen befolyásolható görcsök megjelenésekor az alapbetegség már tisztázott volt.

Mindegyik betegben többszörös tumor volt kimutatható mindkét kamrában. Átmérőjük 3×4 mm– 15×20 mm között váltakozott. A tumorok közül egy okozott subaorticus obstrukciót, ami miatt már csecsemőkorban műtétet végeztünk, a jobb kamrai kisebb tumor spontán regressziót mutatott. A többi betegben hemodinamikai zavart okozó RM nem fordult elő. További két betegben észleltünk a tumorok számában, méretében komplett v. részleges regressziót, ez azonban nem állt arányban a neurológiai tünetek javulásával. Ritmuszavart vagy EKG eltérést sem találtunk betegeinkben. A négy beteg közül egyet vesztettünk el súlyos neurológiai tünetek miatt, egy beteg súlyos neurológiai tünetek miatt folyamatos kórházi kezelésre szorul. Két beteg, bár tartósan anticonvulsív terápiában részesül, nem mutatja neurológiai leépülés tüneteit, iskolába járnak.

Megbeszélés

A szívtumor ritka, a csecsemő-gyermekkorban az előfordulás arányát gyermekkardiológiai osztályos betegekben 0,08%-ban, míg kardiológiai boncolt (minden korcsoportot magában foglaló) beteganyagban 0,0017%–0,25% között adják meg (1, 11). Praenatalisan először 1973-ban diagnosztizálták (3). A leggyakoribb szívtumor gyermekkorban a RM.

A prognózisra vonatkozóan változatos adatok ismertek az irodalomban, a korábbi megfigyelések alapján a betegek 60–70%-a nem éri meg az első életévet (4, 10) és 80, ill. 92%-uk az 5. életév végére meghal. Az újabb adatok szerint azonban sok esetben az EC-val jól dokumentált regresszió alapján a prognózis jobbnak tűnik. Holley anyagában (7) 19 praenatalisan felismert RM-ból 8 mutatott regressziót, Black (2) is felhívja a figyelmet a természetes lefolyás során a spontán regresszió lehetőségére. Erre alapozzák azt a véleményüket, miszerint a konzervatív kezelés indokolt, ez alól kivételt csak a súlyos obstrukciót jelentő esetek képviselnek.

A ST autoszomális dominánsan öröklődő, több szervet érintő betegség, és a szívmanifesztáció RM-ban nyilvánul meg. Nyilvánvalónak tűnik, hogy az EC-s vizsgálatok előtérbe kerülésével terelődött a figyelem a két betegség kapcsolatára, sőt a RM intrauterin felismerése megadja a lehetőséget a praenatalis diagnosztikára is. Véleményünk szerint a két betegség társulásával ezért is érdemes foglalkozni, mivel egy genetikailag is nehezen körülhatárolható szívbetegségről van szó. Már ismerik a ST gén lokalizációt (9-es kromoszóma), bár a többszörös génlocusok miatt a gén térképezéses diagnózis még nem lehetséges. Ezt is figyelembe véve a spontán mutációs ráta kb. 60%-os (13). Magas rizikójú terhességben az EC-s vizsgálat tekinthető az egyedüli módszernek a betegség kimutatására (az egyéb szervi manifesztációk nem mutathatók ki a magzatban). Természetesen nem kizáró a negatív eredménnyel zárult EC-s vizsgálat – hiszen a szívérintettség nem kötelező.

RM-s betegekben a ST előfordulására már korábban felhívták a figyelmet: Hausdorfa RM-s gyermekek között 50%-ban talált ST-t (6). Hazai adataink szerint a magzati-gyermekkor EC-s vizsgálatok nagyban hozzájárultak a

ST időben, még a súlyos neurológiai tünetek előtti diagnózisához (14). Véleményünket megerősíti azon újabb megfigyelés, hogy ST-ban is lehet számítani a RM regressziójára, ezért csak a komoly obstrukciót okozó tumor eltávolítása indokolt. Ennek különös jelentősége van olyan megfontolásból is, hogy ezen gyermekek prognózisát alapvetően a neurológiai tünetek határozzák meg, és a nagy megterhelést jelentő szívműtét neurológiai státusukat kedvezőtlenül befolyásolhatja.

Intrauterin kimutatott RM-s betegünkben már a perinatalis időszakban a ST felismerhető volt; ez tudomásunk szerint a legfiatalabb korban diagnosztizált hazai ST. Fontosnak tartjuk a korai diagnózist nemcsak a beteg szempontjából, hanem a családban a további terhességek szempontjából is. Ezen betegség előfordulása indikációt kell jelentsen a családban terhesség esetén magzati EC elvégzésére is, ez a javallat azonban még nem eléggé hangsúlyozott az irodalomban.

IRODALOM: 1. Allister, H. A., Ellison, R. C.: Tumours of the cardiovascular system. Se. series. Washington D. C., Armed Forces Institute of Pathology, 1978. – 2. Black, M. D., Kadletz, M., Smallhorn, J. és mtsai: Pediatric cardiac rhabdomyomas and obstructive left heart disease. Ped. Cardiology Abstr. 1997. – 3. Crawford, D. C., Garret, C., Tynan, M. és mtsai: Cardiac rhab-

domyomata as a marker for the antenatal detection of tuberous sclerosis. J. Med. Genet., 1983, 20, 303–312. – 4. Fenoglio, J. J., Allister, H. A., Ferrans, V. J.: Cardiac rhabdomyoma, a clinicopathologic and electron microscopic study. Am. J. Cardiol., 1976, 38, 241–251. – 5. Haslam, R. H. A.: Birth defects Compendium 2nd ed. National Foundation of the March of Dimes, New York. 1979. – 6. Hausdorf, G., Schroder, S., Sieg, K. és mtsai: Diagnosis of rhabdomyoma of the heart in the newborn. Z. Kardiol., 1983, 72, 57–60. – 7. Holley, D. G., Martin, G. R., Fyfe, D. A.: Diagnosis and management of fetal cardiac tumors: a multicenter experience and review of published report JACC. 1995, 26, 516–520. – 8. Hunt, A., Lindenbaum, R. H.: Tuberous sclerosis: a new estimate of prevalence within the Oxford region. J. Med. Genet., 1984, 21, 272–277. – 9. Kádár K., Vázsonyi J., Piskóthy Á. és mtsai: Jobb kamrai szívtumor Echo/Doppler vizsgálata csecsemő és gyermekkorban. Balatonfüred, 1989. Abstract 137. old. – 10. Kidder, L. A.: Congenital glucogenic tumors of the heart. Arch. Pathol., 1950, 49, 55–58. – 11. Nadas, A., Ellison, C.: Cardiac tumors in infancy. Am. J. Cardiol., 1968, 21, 363–367. – 12. Von Recklinghausen, B.: Verhandl. d. Gesellschf. Geburstsh., 1863, 15, 75. – 13. Sampson, J. R., Scahill, S. J., Stephenson, J. B. P. és mtsai: Genetic aspects of tuberous sclerosis in the west of Scotland. J. Med. Genet., 1989, 26, 28–31. – 14. Szabó L., Kádár K., Tóth Z. és mtsai: Intrauterin diagnosztizált multiplex intracardialis szívdaganat esete. Gyermekgyógyászat, 1992, 43, 282–289.

(Kádár Krisztina dr., Budapest, Rákóczi út 29. 1088)

ÁRENGEDMÉNY

A Springer Hungarica Kiadó készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között – a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetén – az alábbi belgyógyászat tárgyú kötetek kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Bitter: Szorongásos kórképek 1300,- (1590,-)
Matos: Időskorú betegek kezelése 1100,- (1290,-)
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv 2300,- (2900,-)

Mind a három kötet megvásárlása esetén 4700,- Ft helyett 4000,- Ft-ért kaphatók meg a könyvek.

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából vásárolhatók meg, megrendelhetők levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.
Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.
Telefon: 370-0599, fax: 390-9075
Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap (OH 98/34)

(Kérjük a megrendelőlapot értelemeszerűen kitölteni, a nem kívánt rész törlendő!)

1. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Bitter: Szorongásos kórképek példányban 1300,- Ft/pld. áron,
Matos: Időskorú betegek kezelése példányban 1100,- Ft/pld. áron,
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv példányban 2300,- Ft/pld. áron.

2. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem mindhárom belgyógyászat tárgyú szakkönyvet egy-egy példányban (Bitter: Szorongásos kórképek, Matos: Időskorú betegek kezelése és Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv) 4000,- Ft-os kedvezményes csomagáron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címetzettje:

Tudomásul veszem, hogy kedvezményes vásárlás esetén

- a kiadó 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel,
- a megadott kedvezményen kívül semmilyen más kedvezményben nem részesülhetek.

.....
aláírás

Sulfoptim[®] szulfadikramid

S Z E M K E N Ő C S

AZ ÚJ

SZEMREVALÓ KENŐCS

Széles
antibakteriális
spektrum

Kiváló
oldékonyság

Magas
koncentráció

Egyenletes
eloszlás

Tartós hatás

Kellemesen lágy
vivőanyag

Közgyógyellátottak
részére térítésmentesen
rendelhető.

További információ:



Egis Gyógyszergyár Rt. Termék Osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Telefon: 260-2282, Fax: 265-2192

Kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!



Új módszer az elégtelen alsó végtagi perforans vénák ellátására

Bende János dr., Mátyás Lajos dr.¹, Virág Balázs dr., Hajdu János dr., Helembai László dr., Medgyesy Gábor dr. és Senánszky Miklós dr.¹

Fővárosi Önkormányzat Péterfy Sándor utcai Kórház és Rendelőintézet Budapest, Sebészeti és Plasztikai Sebészeti Osztálya (osztályvezető főorvos: Bende János dr.)

Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc, Érsebészeti Osztály (osztályvezető főorvos: Mátyás Lajos dr.)¹

A krónikus vénás elégtelenséghez társuló lábszárfekélyek és trophicus bőrelváltozások leghatékonyabb kezelési módszere az elégtelen perforans vénák megszüntetése. A subfascialis endoscopos ligatura új műtéti megoldás az insufficiens perforansok ellátására. A szerzők 19 súlyos krónikus vénás elégtelenségben, vagy persistáló lábszárfekélyben szenvedő betegnél végeztek ilyen műtétet. A lábszár felső hamadában, távol a dermatoscleroticus bőrterülettől ejtett metszéssel keresztül bevezetett endoscopy látóterében történt a perforans vénák ligaturája klippek segítségével. Az eljárást minimális invazivitása és jó eredményei alapján ajánlják.

Kulcsszavak: perforans vénák, krónikus elégtelenség, endoscopy subfascialis ligatura, minimálisan invazív sebészet

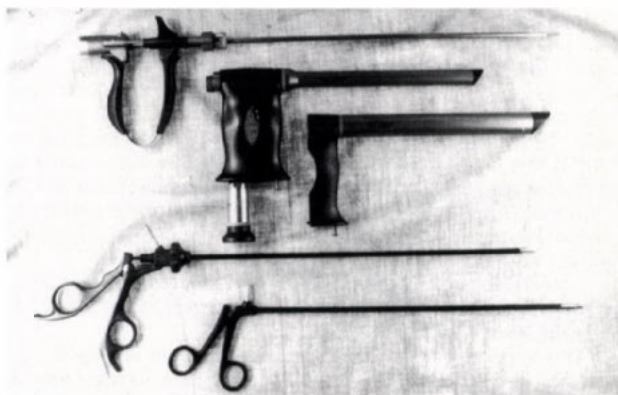
New method for elimination of perforating veins of lower leg. Elimination of incompetent perforating veins is the effective therapeutic method in the treatment of lower leg ulceration and trophic skin disorders associated with chronic venous insufficiency. The subfascial endoscopic ligation is a new surgical method to treat patients with incompetent perforating veins. 19 patients with severe chronic venous insufficiency or protracted venous ulceration of lower leg were treated. Through an incision of the skin the proximal $\frac{1}{3}$ of the lower leg far away from the dermatosclerotic area an endoscope is inserted after which the perforating veins are ligated by clips under direct vision. The method is recommended due to its reduced invasiveness and the fair results.

Key words: perforating veins, chronic venous insufficiency, subfascial endoscopic ligation, minimal invasive surgery

A felnőtt lakosság 10–15%-a szenved az alsó végtagra lokalizálódott enyhébb vagy súlyosabb varicositasban. Ezen betegek mintegy 20%-ában biztosan kimutatható a felületes saphaena rendszert a mélyvénákkal összekötő perforansok elégtelensége. Mélyvénás thrombosis után, mélyvénás keringési elégtelenség következtében is kialakulhatnak insufficiens perforansok. Akár elhanyagolt visszérbetegség, akár postthromboticus állapot miatt alakul ki a krónikus vénás elégtelenség, a következmény ugyanaz, a lábszár belső oldalán típusos helyen jelentkezik először a bőr elszíneződése, dermatosclerosis, majd trophicus fekély. A kórfolyamatban a felületes, illetve mélyvénák, valamint a perforansok billentyűelégtelensége okozta vénás hipertensio következtében fellépő mikrocirkulációs zavar is szerepet játszik (8). A fekély megjelenésével a beteg belekerül az egészségügy ördögi körébe, vagyis a fertőzött fekély meglétéig nem kerül műtetre, de a kezelés a perforansok műtéti úton való lekötése nélkül eredménytelen, vagy csak ideiglenes eredménnyel jár. Az általunk ismertített és alkalmazott módszerrel a beteg a fekély jelenléte mellett megoperálható. Az elégtelen perforansok ellátása a fekély, illetve a fekély körüli károsodott bőrterület feltárása nélkül történik, így elkerülhető a súlyos sebgyógyulási zavar.

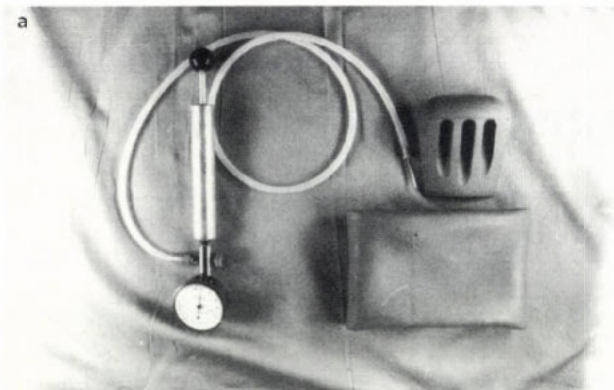
Módszer

Osztályunkon 1997 májusában nyílt lehetőség arra, hogy a már Nyugat-Európában használt módszert, az endoscopy subfascialis perforans ligaturát (a továbbiakban ESPL) bevezessük és alkalmazzuk. A beavatkozáshoz az Olympus setjét (1. ábra) használjuk, amely speciális tubust, optikát, valamint kézi műszereket tartalmaz, mely utóbbiakkal az optika munkacsatornáján keresztül tudjuk a perforans vénákat kipreparálni, klippelni, electrocoagulálni. Az eszközt laparoscopes berendezésünkhöz illesztettük, így módon a minimálisan invazív sebészet általunk már évek óta gyakorolt készség- és eszköztárat tudjuk alkalmazni.

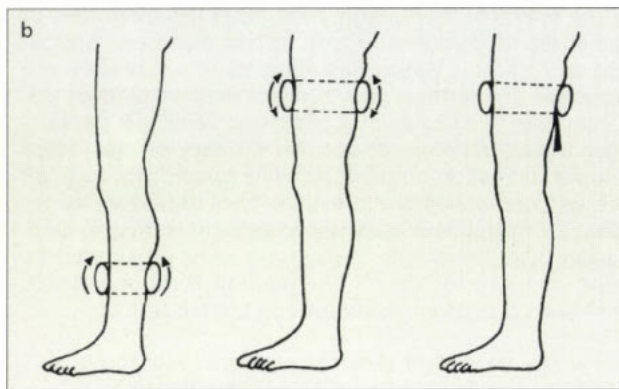


1. ábra: Endoscopy subfascialis ligaturás set

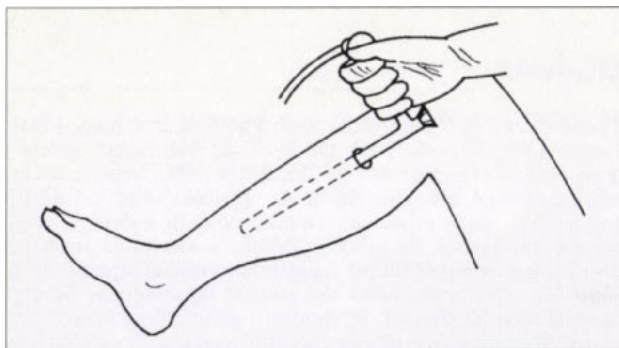
Rövidítések: ESPL = endoscopy subfascialis perforans ligatura



2/a ábra: Lofqvist-féle görgős vértelenítő gumimandzsetta



2/b ábra: A vértelenítés módja



3. ábra: ESPL eszköz intraoperatív használata

A műtétet intratracheális narkózisban vagy spinal anaesthesiában végeztük. A végtag lemosása, izolálása után Lofqvist-féle (7) görgős gumimandzsettával vértelenítettünk (2/a és 2/b ábra). A tibia medialis condylusa alatt a tibia szélével dorsalisán 2 cm-es haránt metszést ejtettünk a bőrön, majd a fascián, és ujjal kb. 3–4 cm-es alagutat készítettünk a 15 mm átmérőjű, az optikát és a munkacsatornát magában foglaló eszköz számára. Az endoscopot előrevezetve (3. ábra) a fascia és az izom között a típusos és előre bejelölt helyeken megtaláltuk a perforans vénákat, amelyeket vagy klippel (Ethicon 5 mm-es klippapplikátor) vagy bipolaris electrocoagulációval láttunk el.

A beavatkozás első időben 30–40 percig tartott, de a gyakorlat megszerzése után 15–25 perc alatt elvégezhető az elégtelen perforansok számától függően.

Az ESPL után még vértelenségben végeztük el a saphaena kiirtását és az oldalágak eltávolítását, ahol ez szükséges volt. A vértelenség megszüntetése előtt rugalmas pólyát helyeztünk a végtagra.

Antibiotikus profilaxist fennálló ulcus cruris esetén alkalmazunk. Mélyvénás thrombosison átesett betegeket thrombosis profilaxisban operáltunk.

Beteganyag

1997 májusa és októbere között osztályunkon 19 betegnél történt ESPL. A betegek közül 14 nő és 5 férfi volt. Életkoruk 52–71 év között volt. Nyolc betegnél évekkel korábban varix műtét történt, 12 betegnek a műtét idején fennálló vagy visszatérő ulcus cruris volt. Minden esetben praeoperatív ascendáló phlebographiát készítettünk a perforansok igazolására és a mélyvénás rendszer ábrázolására. A perforans ligaturát 8 betegnél recidív varixok kiirtásával együtt, 10 esetben crossectomiával és a saphaena magna részleges vagy teljes kiirtásával végeztük. Egy esetben csak endoscopos ligaturát és a fekélyre vezető oldalágak megszakítását végeztük a többi visszer és elégtelen saphaena meghagyásával a phlebographián igazolt véna poplitea occlusio miatt.

Eredmények

Intraoperatív szövődmény nem volt, egy betegnél subfascialis haematoma alakult ki, mely felszívódott. Sebgyógyulási zavar nem volt. Az eltelt idő rövidege miatt késői eredményekről beszámolni nem tudtunk, de néhány betegnél pár hónappal a műtét után a krónikus vénás elégtelenség tüneteinek egyértelmű javulását észleltük.

Megbeszélés

A krónikus vénás elégtelenség következtében kialakuló lábszárfekély népbetegség. Hazánkban igen sok táppénzes munkanapot, munkahónapot töltenek a betegek betegállományban lábszárfekély kezelése miatt. A konzervatív kezelés különösen nagy kiterjedésű fertőzött trophicus ulcusok esetén lassú és ideiglenes eredményt ad. Minden módszer, ami a fenti betegség kezelését meggyorsítja, vagy a kezelés oki lehetőségét megteremti, üdvözlendő.

A perforans vénák szerepe a krónikus vénás elégtelenség kialakulásában Linton óta ismert (5, 6). Korábban elterjedt műtéti eljárás során a perforans véna lekötése direkt feltárásból történt (5). A fennálló dermatosclerosis és trophicus zavarok miatt azonban sebgyógyulási szövődmények igen nagy arányban fordultak elő (1, 11).

Az új módszert a perforans vénák ellátására Hauer dolgozta ki (2, 3), és alkalmazásával jó eredményeket ért el. Azóta több szerző beszámolójából (4, 10, 12) tudjuk, hogy a módszer kezd szélesebb körben elterjedni minimális invazivitásának és jó hatásfokának köszönhetően.

Feltétlenül ajánlott a beavatkozás előtt alsó végtagi phlebographia készítése nemcsak a perforans vénák igazolására, hanem a mélyvénák ábrázolására is. Amennyiben a vena poplitea vagy femoralis occlusiója igazolódott, megtartott lábszár mélyvénák mellett az ESPL elvégezhető. Amennyiben a lábszáron mélyvénák nem ábrázolódnak a vizsgálat során, a beavatkozás nem javasolt.

Az osztályunkon már rutinszerűen alkalmazott módszert bevezetésre ajánljuk, mert a népbetegségnek számító visszerbetegség és postthromboticus állapot előre-

haladott szövődményeiben oki terápiát jelent. Sebész-technikailag nem okoz nehézséget különösen minimá-
lisan invazív sebészetben jártasok számára. A módszer
elterjedésének gátja lehet speciális műszerigénye, de
nem elhanyagolható szempont, hogy az eszköz néhány
hónap alatt rentábilissá válhat.

Megjegyzés a korrektúráról: A kézirat leadása után jelent meg
Szendrői Tibor dr. és mtsai: „Endoscopos subfascialis perforans
véna dissectio” című munkája (Orv. Hetil. 1998, 139, 631–633.)

IRODALOM: 1. *Dodd, H.*: The Pathology and Surgery of the
Veins of the Lower Limb. Churchill Livingstone, 1976, 121. old. –
2. *Hauer, G.*: Operationstechnik der endoscopischen subfas-
cialen Diszision der Perforansvenen. Chirurg, 1987, 58,
172–175. – 3. *Hauer, G.*: Die endoskopische subfasciale
Diszision der Perforansvenen – vorläufige Mitteilung. VASA,
1985, 14, 59–61. – 4. *Jugenheimer, M., Jugenheimer, Th.*:
Endoscopic Subfascial Sectioning of Incompetent Perforating

Veins in Treatment of Primary Varicosis. World J. Surg., 1992,
16, 971–975. – 5. *Linton, R. R.*: The communicating veins of the
lower leg and the operative technique for their ligation. Ann.
Surg., 1938, 107, 582. – 6. *Linton, R. R.*: The post-thrombotic ul-
ceration of the lower extremity its etiology and surgical treat-
ment. Ann. Surg., 1953, 138, 415–432. – 7. *Löfqvist, J.*: Chirurgie
Blutleere mit Rollmanschetten. Chirurg, 1988, 59, 853. – 8.
Nemes A.: Vénák betegségei és kezelése. Medicina, Budapest,
1986, 163. old. – 9. *De Palma, R. G.*: Surgical treatment of chronic
venous ulceration. In: Bergam, J. J., Yao, J. S. T. editors, Venous
Disorders. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1991, 396. old. – 10.
Pierik, E. G. M., Wittens, C. H. A., van Urk, H.: Subfascial
Endoscopic Ligation in the Treatment of Incompetent
Perforating Veins. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 1995, 9, 38–41. –
11. *Vitos A.*: Az alsóvégtagi vénás keringési elégtelenség endo-
scopos műtéti kezelése. Magyar Sebészet, 1992, 45, 331–335. –
12. *Wittens, C. H. A., Pierik, E. G. M., van Urk, H.*: The Surgical
Treatment of Incompetent Perforating Veins. Eur. J. Vasc.
Endovasc. Surg., 1995, 9, 19–23.

(Bende János dr., Budapest, 70. Pf. 76. 1441)

ÁRENGEDMÉNY

A Springer Hungarica Kiadó készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között – a kiadónál történő
közvetlen vásárlás esetén – az alábbi kardiológia tárgyú könyvek kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő
számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Cserhalmi: Szívelégtelenség 1100,- (1390,-)

Károlyi: Az implantálható kardioverter defibrillátor 1000,- (1490,-)

Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában 3500,- (3900,-)

Mind a három kötet megvásárlása esetén 5600,- Ft helyett **4400,- Ft**-ért adjuk a könyveket.

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából vásárolhatók meg, és megrendelhetők levélben, telefonon,
faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap (OH 98/34)

(Kérjük a megrendelőlapot értelem szerűen kitölteni, a nem kívánt rész törlendő!)

1. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Cserhalmi: Szívelégtelenség példányban 1100,- Ft/pld. áron,

Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor példányban 1100,- Ft/pld. áron,

Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában példányban 3500,- Ft/pld. áron.

2. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem mindhárom kardiológia tárgyú szakkönyvet egy-egy példányban (*Cserhalmi: Szívelégtelenség, Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor és Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában*) **4400,- Ft-os** kedvezményes csomagáron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címezettje:

Tudomásul veszem, hogy kedvezményes vásárlás esetén

• a kiadó 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel,

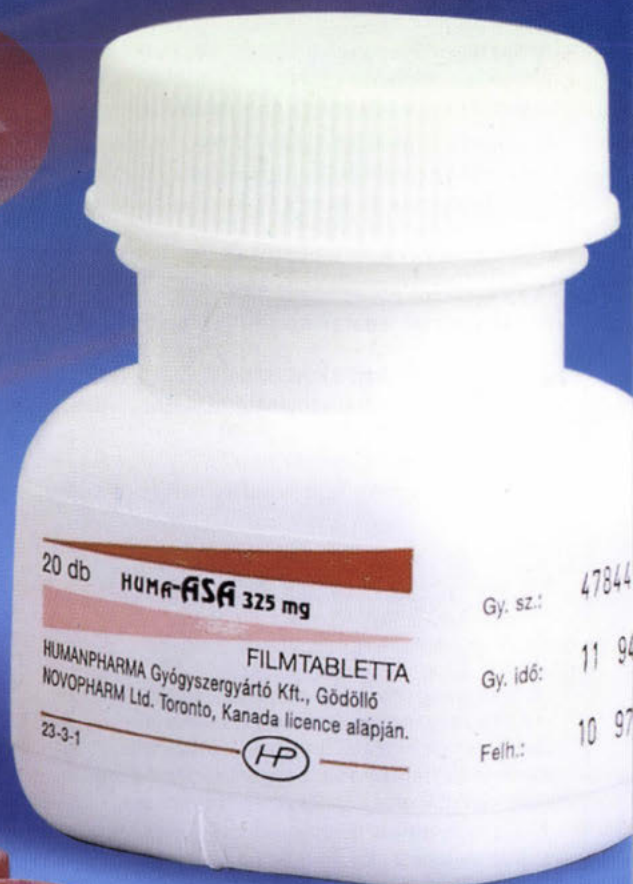
• a megadott kedvezményen kívül semmilyen más kedvezményben nem részesülhetek.

.....
aláírás

HUMA-ASA

325 mg acidum acetylsalicylicum
bélben oldódó filmbevonatú tabletta

thrombosis megelőzése
láz csökkentése
fájdalom csillapítása
gyulladás csökkentése



További felvilágosítással
szolgál a HUMAN Rt.
Gyógyszerismertető Osztály
1107 Budapest, Szállás u. 5.
Telefon: 262-7772



novopharm



A szérum és nyál tesztoszteron szintje erectilis dysfunctióban

Corradi Gyula dr. és Szathmári Miklós dr.¹

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, Urológiai Klinika (igazgató: Romics Imre dr.),
I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: de Châtel Rudolf dr.)¹

A szerzők 66 erectilis dysfunctióban szenvedő betegben mérték a szérum össztesztoszteron és a nyál szabad tesztoszteronszintjét. A nyál szabad tesztoszteronszintje jól reprezentálja a szérum szabad tesztoszteron koncentrációját. A szérum össztesztoszteronszint átlaga 17,6 nmol/l (95%-os megbízhatósági határok: 15,5 és 20,2 nmol/l, normális tartomány: 10–50 nmol/l), a nyál szabad tesztoszteronszint átlaga 218,5 pmol/l (95%-os megbízhatósági határok: 198,3–239,9 pmol/l, normális tartomány: 200–1000 pmol/l) volt a vizsgált betegcsoportban. A betegek 36,4%-ában a nyál szabad tesztoszteronszintje a normális tartomány alsó határa alatt volt. Ugyanez az érték a szérum össztesztoszteronszint esetében csak 10,6%-nak bizonyult ($p = 0,01$, binomialis teszt). Bár a szérum össztesztoszteron és a nyál szabad tesztoszteron szint értékek között összefüggés igazolható ($r = 0,41$, $p < 0,001$), az alacsonyabb nyál szabad tesztoszteronszintű betegek nagyobbik részében a szérum össztesztoszteron érték a normális tartományban volt. A szerzők adatai szerint az erectilis dysfunctió betegek több mint egyharmadában tesztoszteronhiány igazolható a szabad tesztoszteronszintet reprezentáló nyál tesztoszteronszint meghatározásával. A szérum össztesztoszteron szintjének meghatározása nem kellően érzékeny módszer az androgénhiány detektálására. Az androgén szubsztitúció az erectilis dysfunctió betegek jelentős százalékában kedvezően befolyásolhatja a tüneteket. A nyál szabad tesztoszteronszint meghatározása egyéb androgénhiányos és hyperandrogén körkpek diagnosztikájában is jelentős lehet.

Kulcsszavak: erectilis dysfunctio, androgénhiány, nyál tesztoszteron

Serum's and saliva's testosterone levels in patients with erectile dysfunction. In this study 66 male patients with erectile dysfunction were investigated. The authors measured the testosterone levels in serum and in saliva, which latter represent with good accuracy the serum levels of free testosterone. The mean serum total testosterone level was 17.6 nmol/L (confidence intervals: 15.5 and 20.2 nmol/L, normal range: 10–50 nmol/L). The mean salivary free testosterone level was 218.5 pmol/L (confidence intervals: 198.3 and 239.9 pmol/L, normal range: 200–1000 pmol/L). Low salivary (free) testosterone levels were found in 36.4% of patients, while only in 10.6% of patients had low serum testosterone levels ($p = 0.01$, by binomial test). Although there is a relationship between serum and salivary testosterone levels ($r = 0.41$, $p < 0.001$), the patients with low salivary (free) testosterone levels have in major part a normal serum total testosterone level. These data indicate that a considerable proportion of patients with erectile dysfunction have androgen deficiency. The serum total testosterone level is not a sensitive indicator to detection of hypogonadism. The androgen substitution therapy has a beneficial effect on erectile dysfunction in a significant part of patients. The measurement of free testosterone level in saliva may have an important role both in the diagnosis of diseases characterized by androgen deficiency and hyperandrogenic status.

Key words: erectile dysfunction, androgen deficiency, testosterone in saliva

A normális szexuális aktivitás fenntartása bonyolult pszichológiai, neurológiai, vascularis és endokrin tényezők együttműködésének eredménye (6, 10). A férfi nemi szervek közül a járulékos nemi mirigyek működéséről már korábban is tudtuk, hogy típusosan tesztoszteronfüggő funkció. A legújabb kutatások szerint a penis barlangos testjeiben is számos androgén-dependens receptor található, így a tesztoszteron a barlangos testek integritásának fenntartásában és működésében is közvetlen hatású (15).

Az erectilis dysfunctio okai között az androgénhiányt különböző szerzők eltérő gyakorisággal – 1,7%-tól 35%-ig – említik (4, 9, 11, 16). Az egymástól eltérő vélemények háttérében elméleti és gyakorlati okok egyaránt szerepelnek (2, 5, 18). Teoretikus szempontból fontos tudni-

való, hogy az androgénszintek igen jelentékeny napszaki ingadozást mutatnak, s ezért a különböző időpontokban levett szérummintákból végzett mérések eredményei nem hasonlíthatók össze. Nagyon fontos a diagnosztikára alkalmas androgénvegyület kiválasztása, továbbá a módszer, mellyel a kimutatást végezzük. A felsorolt tényezők magyarázzák, hogy miért olyan jelentős az eltérés a különböző szerzők véleményében.

Az androgénhatású vegyületek közül a legnagyobb mennyiségű és a legfontosabb biológiai hatású a tesztoszteron. A tesztoszteron a vészerumban három formában fordul elő: albuminhoz kötött tesztoszteron, nemi hormont kötő globulinhoz (SHBG) kötött tesztoszteron és mint biológiailag aktív szabad tesztoszteron. Utóbbi az össztesztoszteronszintnek nem több, mint 2–3%-a.

A célszervek sejtjeibe a biológiailag aktív, szabad tesztoszteron kerül, majd ott az androgénreceptorokhoz kötődve fejt ki hatását, és alakul át a tesztoszteron anyagcsere különféle metabolitjaivá. A sejtek tesztoszteron utánpótlása a szérumban szabad tesztoszteronjából történik, ennek csökkenése esetén pedig először az albuminhoz kötött tesztoszteron, később az SHBG-hez kötött tesztoszteron mobilizálódik, hogy feltöltse a szabad tesztoszteron „poolt”. Mindezekből következik, hogy a tesztoszteronhatások kimutatására a biológiailag legaktívabb és a tesztoszteron metabolizmust legközvetlenebbül befolyásoló szabad tesztoszteron lehet a legalkalmasabb (2, 12, 14).

Munkánk célja, hogy kellő érzékenységgel, ugyanakkor viszonylag egyszerű módszert találjunk az erektilis dysfunctio hátterében feltételezhetően jelentős száralékban előforduló androgénhiányos állapot kimutatására.

Betegek és módszerek

Ezen tanulmányunkban 66 férfit vizsgáltunk (átlagos életkor 48,3 év, 21–70 év közöttiek), akik erektilis dysfunctio miatt jelentkeztek a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Urológiai Klinikájának Andrológiai Szakrendelésén. A vizsgálatra jelentkező férfiak szexuális aktivitásuk 1/2–2 éve fennálló csökkenéséről számoltak be. Minden vizsgált egyén megelőzően normális szexuális aktivitású volt. Részletes anamnézisfelvétel és fizikális vizsgálat történt. A 66 beteg közül 62-ben normális hereméreteket találtunk (a két here együttes volumene meghaladta a 25 ml-t), 4 betegben a herék hypoplasiák voltak. A penis mérete minden esetben normális volt. Doppler-szondával (Angiodop A 841, szonda 8 MHz, D. M. S. Ltd. France) áramlásvizsgálatot végeztünk az arteria dorsalis penis felett, és a normálistól eltérő áramlási viszonyokat mutató férfiakat a vizsgált betegcsoportba nem soroltuk be. A penis arteriák pulzációjának hiányát az irodalomban megadott módon értékeltük (8). A prostata rectalis digitalis vizsgálata során hypoplasziát (elsímult, kicsiny prostata) nem észleltünk, tumorgyanús beteget nem vettünk be a vizsgálatba. Diabeteses eredetű vagy általános leromlottságon alapuló erektilis dysfunctióban szenvedő beteg sem szerepelt a vizsgáltak között.

A vizsgálatot követő napokban kora reggel 7 és 8 óra között történt a vérvétel, melyből a szérumban tesztoszteronszintjét határoztuk meg a Pharmacia tesztoszteron kitjével, Delphia rendszer segítségével. A szérumban tesztoszteron normális tartomány az alkalmazott módszerrel 10,0–50,0 nmol/l között van.

A szabad tesztoszteron vizsgálatát nyálból végeztük, melyet ugyancsak kora reggel, éhomyra gyűjtöttek a betegek az általunk rendelkezésre bocsátott műanyag csőben. Az összegyűjtött 4 ml buborékmentes nyálát a meghatározásig –20 °C-on tároltuk. A nyál tesztoszteron tartalmának meghatározását a Bodrogi és Fehér által kidolgozott extrakciós RIA módszerrel (3) végeztük a Semmelweis OTE I. Belgyógyászati Klinikájának Endokrin Laboratóriumában. A mintaelőkészítés menete a következő: felhasználás előtt szobahőn felolvastjuk a nyálmintát; ezt követően 20 percen át +4 °C-on, 2000/perc fordulatszámon centrifugáljuk. Centrifugálás után 2,0 ml nyálhoz 5000 cpm (1, 2, 6, 7, 16, 17-³H) tesztoszteront (Nen) adunk, majd 10 ml peroxidmentes étellel extrahálunk (egy perc örvénykeverőn). A vizes fázist –20 °C-on 3 óra alatt kifagyasztjuk, az éteres fázist dekantáljuk, és szárazra pároljuk. A száraz maradékot szobahőn, folyamatos rázás közben, foszfátpufferben fél óra alatt feloldjuk. A RIA menete az idézett irodalomban leírtaknak megfelelően történik, tesztoszteron-3-karboximetiloxim-BSA konjugátummal nyálban előállított nagy titerű, specifikus antiszérumban felhasználásával. A nyál szabad tesztoszteron tartalmának normális értéke a vizsgált férfi populációban 200–1000 pmol/l.

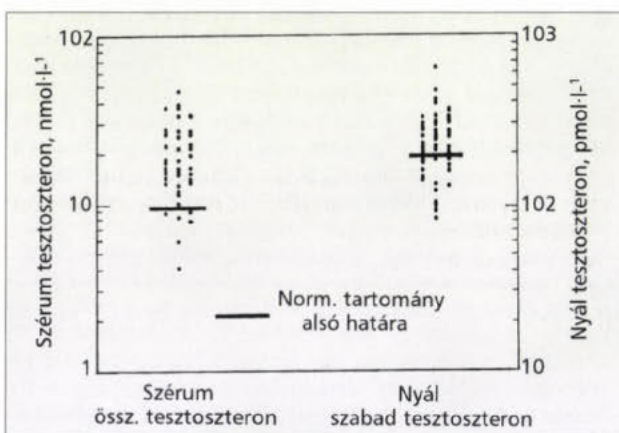
Statistikai elemzés: Mivel mind a szérumban tesztoszteron, mind pedig a nyál szabad tesztoszteron értékek eloszlása ferde, mértani átlagokat számoltunk, meghatároztuk az átlagok 95%-os megbízhatósági határait is. Megadtuk a kórosan alacsony szérumban tesztoszteron és nyál szabad tesztoszteron értékek gyakoriságát. A két gyakoriságot binominális teszttel hasonlítottuk össze. A szérumban tesztoszteron és a nyál szabad tesztoszteron értékek közötti összefüggést lineáris regressziószámítással értékeltük.

Eredmények

Erektilis dysfunctióban szenvedő betegek szérumban tesztoszteron szintjének átlaga 17,6 nmol/l, a 95%-os megbízhatósági határok 15,5 és 20,2 nmol/l. A nyál szabad tesztoszteron értékek átlaga 218,5 pmol/l, a 95%-os megbízhatósági határok 198,3 és 239,9 pmol/l (1. ábra).

A vizsgált 66 beteg között kórosan alacsony szérumban tesztoszteron értéket 7 betegben (10,6%), kórosan alacsony nyál szabad tesztoszteron értéket 24 betegben (36,4%) találtunk. A két gyakoriság közötti különbség $p = 0,01$ szinten szignifikáns.

A szérumban tesztoszteron és a nyál szabad tesztoszteron értékek között szignifikáns korrelációt találtunk ($r = 0,41$, $p = 0,001$).



1. ábra: Szérumban tesztoszteron és nyál szabad tesztoszteron értékek erektilis dysfunctio betegekben (N = 66)

Megbeszélés

Az androgénhiány gyakoriságát erektilis dysfunctióban tanulmányoztuk. Feltételezésünk szerint az erektilis dysfunctio az esetek jelentős részében androgénhiányon alapul. Az androgénhiány klinikai tünetei közül közismert a libido csökkenése, valamint ismert az éjszakai penistumescentia tesztoszteron függősége is (12). A legújabb, állaton végzett kísérletek eredményei azt igazolták, hogy a tesztoszteronhiány nemcsak az eddig ismert androgéndependens szervekre, szervrendszerre van hatással, hanem a penis barlangos testjének szöveteire is, melyekben a hosszan fennálló tesztoszteronhiány szöveti apoptosishoz és ilyen módon sorvadáshoz vezet. Ez a jelenség nemcsak a fejlődés időszakában, hanem már kifejllett állapotban, a pubertás után is jelentkezhet (15).

A leggyakrabban alkalmazott szérumszintvizsgálat az androgénhiányt erectilis dysfunctióban, és feltételezéseink szerint az alacsony előfordulási gyakoriság azzal függött össze, hogy ez a módszer nem volt kellő érzékenységgel. Androgénhiány monitorizálására elvileg számos vegyület jöhet szóba, így elsősorban a tesztoszteron szabad és fehérjéhez kötött frakciói, továbbá a tesztoszteron metabolizmus során keletkező különféle aktív metabolitok, mint például az 5-alfa-dihidrotesztoszteron (DHT). A sejten belüli tesztoszteron anyagcsere utóbb megnevezett, legaktívabb metabolitja azonban viszonylag stabilabbnak bizonyult, mint ahogy azt korábban feltételezték (5). Egyéb gonadális eredetű metabolitok életkorral összefüggő csökkenése is lassabb, mint a szabad tesztoszteroné. Szóba jöhetnek volna még az adrenalis eredetű androgének, melyek csökkenése hasonló a szabad tesztoszteronszint csökkenéséhez, azonban a gonádokra kifejtett tesztoszteron hatás nem ezeken keresztül, hanem közvetlen tesztoszteron hatásként valósul meg. Az elmondottak figyelembevételével döntöttünk úgy, hogy az androgénhiány detektálására a szabad tesztoszteron meghatározása lehet a legalkalmasabb. Ezt a legfontosabb idevonatkozó közlemények is alátámasztották, bár az említett vizsgálatokat elsősorban idősödő férfiakban, és nem kizárólag erectilis dysfunctióban végezték (5, 13, 15).

A szabad tesztoszteron frakció mérését hosszú ideig az akadályozta, hogy a szérumban kimutatható szabad tesztoszteron frakciót csak rendkívül bonyolult indirekt módszerekkel – ekvilibrium dialízis, protein precipitáció, gélfiltráció – lehetett meghatározni. Új lehetőséget jelentett, amikor rájöttek arra, hogy a nyál igen alkalmas a szervezetben jelen lévő szabad tesztoszteron reprezentálására (1, 7, 14, 17). A nyál nem tartalmaz szexuálhormont kötő globulint, albumintartalma mindössze 1–2%-a a szérumnak, így a benne lévő tesztoszteron lényegében a vérben is mérhető szabad tesztoszteron szintjével ekvivalens. Előnye a nyálból történő tesztoszteron kimutatásnak, hogy a mintagyűjtést a páciens önmaga le tudja bonyolítani, egészségügyi személyzet közreműködése nélkül. Ilyen módon sokkal könnyebben biztosíthatók a mintavétel egyéb fontos feltételei, mint az ébredés utáni időpont és az éhomi állapot.

Az elmondottak figyelembevételével vizsgáltuk az eddig általánosan elfogadott szérumszintvizsgálatok értékét, az általunk alkalmasabbnak ítélt nyál szabad tesztoszteron értéket, és mindkettőt a legmegfelelőbb időben, a reggeli ébredés utáni időszakban. Vizsgálataink szerint a nyálban meghatározott szabad tesztoszteron érték az erectilis dysfunctióban szenvedő betegek több mint egyharmadában a normális értéktartomány alsó határa alatt van és az átlagérték is csak kevéssel haladja meg az alsó határértéket. Ugyanebben a betegcsoportban a szérumszintvizsgálatok értéke csak 10%-ban adott kórosan alacsony értéket. Bár a szérumszint- és a nyál szabad tesztoszteron tartalma között saját adataink szerint is összefüggés van, a normálisnál kisebb nyál szabad tesztoszteron érték esetén a betegek többségében a szérumszintvizsgálatok értéke még a normális tartományban van. Mivel betegeink életkora 50 év alatt volt, a korral összefüggő szabad tesztoszteronszint csökkenés – lényegében változatlan tesztoszteron értékkel és emelkedett SHBG szinttel – önmagában biztosan nem indokolja a két módszer eltérő érzékenységet ebben a betegcsoportban.

Eredményeink birtokában jól értelmezhető egy korábban irracionálisnak tűnő gyakorlati megfigyelés: egyes szerzők szerint és a saját gyakorlatunk is azt mu-

tatta, hogy az eugonád betegeknek adott tesztoszteron szubsztitúció lényegesen gyakrabban javítja az erectilis dysfunctióból eredő panaszokat, mint ahogy azt a szérumszintvizsgálatok meghatározásainak eredményei alapján várni lehetne (6). Bizonyos álláspontok szerint az ilyen típusú kezelések a polipragmázia fogalomkörébe sorolhatók, és tudományosan nem indokolhatóak.

Új eredményeink más megvilágításba helyezik az eddig vitatott kezelési módot, ugyanis így könnyen értelmezhetővé válnak a vártnál gyakrabban bekövetkező kedvező terápiás eredmények. Az úgynevezett eugonád betegek egy része valójában hipogonád volt és ebből következhetett a tesztoszteron szubsztitúcióval elérhető kedvező kezelési eredmény.

Gazdaságossági szempontok is szólnak a nyálból történő szabad tesztoszteron meghatározás szélesebb körű elterjesztése mellett, mert a vérvételre megjelenő páciens munkaidő-kiesése, továbbá a vérvétellel kapcsolatos jelentkező egészségügyi költségek elmaradnak, ha az androgénhiány monitorizálására nyálmintát használunk.

Növeli a meghatározás jelentőségét, hogy a tipikusan andrológiai-urologiai megbetegedések között az erectilis dysfunctio tünetegyüttesén kívül egyéb jelentős androgénhiánnyal összefüggő kórképek találhatók. Így gondolunk az androgénhiányon alapuló fertilitászavarokra és a hypogonadizmuson alapuló fejlődési zavarokra (pl. a nemi szervek hypoplasiája, alkati rendellenességek, gigantismus stb.). Igen jelentős kérdés a mesterségesen létrehozott androgénhiány, azaz a prostata neoplasma gyógyítása során iatrogen módon létrehozott hypogonadizmus (19). Ezen állapot pontos követése lényegesen csökkentheti a felhasznált gyógyszer mennyiségét, módosíthatja az individuálisan megválasztott antiandrogén terápia dózisát és az ilyen túlméretezett terápiákból adódó különféle mellékhatásokat.

Az urológia-andrológia szűkebb területén kívül több százezer embert érint az öregedés és ezzel kapcsolatosan az osteoporosis megjelenése, avagy az androgénhiányon alapuló fiatalkori osteoporosis, melyek pontos felderítése és idejekorán kezdett kezelése multidiszciplináris feladat. A hyperandrogen állapotok (pl. nők hirsutismusa stb.) diagnosztikájában szintén nagy jelentősége van a szabad tesztoszteron méréssel történő monitorizálásnak.

Összesítve az elmondottakat, az androgénszint meghatározása több százezer beteget vagy potenciális beteget érintő, több szakma fókuszában álló kérdés, és a szabad tesztoszteron meghatározás szélesebb körű hazai elterjesztésével hozzájárulhatunk a felsorolt problémák megoldásához.

IRODALOM: 1. Baxendale, P. M., James, V. H. T.: Specificity of androgen measurements in saliva. In: Read, G. F., Riad Fahmy, D., Walker, R. F., Griffith K. (Eds.): Immuno assay of of steroids in saliva. Alfa-Omega Publishing Ltd, 1982, 228–243. old. – 2. Behre, H. M., Young, C. M., Nieschlag, E.: Diagnostik der Infertilitat und des Hypogonadismus. In: E. Nieschlag, H. M. Behre (Eds.): Andrologie. Springer, 1996, 6, 108–113. – 3. Bodrogi L., Fehér T.: Radioimmunológiai (RIA) módszer tesztoszteron meghatározására emberi vérből, magzatvízből és testszövetekből. Izotópdiagnostika, 1980, 23, 175–181. – 4. Carrol, J. L., Ellis, D. J., Bagley, D. H.: Age-related changes in hormones in impotent men. Urology, 1990, 36, 42–46. – 5. Gray, A., Feldman, A. H., McKinlay, J. B. és mtsa: Age, disease, and chang-

ing sex hormone levels in middle-aged men: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991, 73, 1016-1024. - 6. Guay, A. T.: Erectile dysfunction. *Postgrad. Med.*, 1995, 97, 127-143. - 7. James, V. H. T., Baxendale, P. M.: Androgens in Saliva. In: Read, G. F., Riad Fahmy, D., Walker, R. F., Griffith, K. (Eds.): *Immuno assay of of steroids in saliva*. Alfa-Omega Publishing Ltd, 1982, 193-201. old. - 8. Jevtich, M. J.: Vascular noninvasive diagnostic. In: Krane, R. J., Siroky, M. B., Goldstein, J. G. (Eds.): *Male sexual dysfunction*. Little Brown and Comp., Boston, Toronto, 1983, 139-165. old. - 9. Johnson, III. R. A., Jarow, P. J.: Is routine endocrine testing of impotent men necessary? *J. Urol.*, 1992, 147, 1542-1544. - 10. Hawton, K.: Integration of treatments for male erectile dysfunction. *Lancet*, 1998, 351, 7-8. - 11. Maatman, T. J., Montague, D. K.: Routine endocrine screening in impotence. *Urology*, 1986, 27, 499-502. - 12. Nieschlag, E.: Hormone Diagnosis in Male Hypogonadism and Infertility. *Hormone Res.*, 1978, 9, 394-403. - 13. Odell, W. D., Swerdloff, R. S.: Abnormalities of gonadal function in men. *Clin. Endocrinol.*, 1978, 8, 149-180. - 14. Schürmeyer, T., Nieschlag, E.: Salivary and serum testosterone under physiological and pharmacological conditions. In: Read, G. F., Riad Fahmy, D., Walker, R. F., Griffith, K. (Eds.): *Immuno assay of of steroids in saliva*. Alfa-Omega Publishing Ltd, 1982, 202-209. old. - 15. Shabsigh, R.: The effects of testosterone on the cavernous tissue and erectile function. *World J. Urol.*, 1997, 15, 21-26. - 16. Slag, M. F., Morley, J. E., Elson, M. K. és mtsa: Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA*, 1983, 249, 1736-1740. - 17. Swift, A. D., James, F. J.: Salivary testosterone in male adolescents. In: Read, G. F., Riad Fahmy, D., Walker, R. F., Griffith, K. (Eds.): *Immuno assay of steroids in saliva*. Alfa-Omega Publishing Ltd, 1982, 210-227. old. - 18. Vermeulen, A., Verdonck, G.: Representativeness of a single point plasma testosterone level for the long term hormonal milieu in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1992, 74, 939-942. - 19. Zwart, A. D., Iranmanesh, A., Veldhuis, J. D.: Disparate serum free testosterone concentrations and degrees of hypothalamo-pituitary-luteinizing hormone suppression are achieved by continuous versus pulsatile intravenous androgen replacement in men: a clinical experimental model of ketoconazole-induced reversible hypoandrogenemia with controlled testosterone add-back. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997, 82, 2062-2069.

(Corradi Gyula dr., Budapest, Üllői út 78/b 1082)

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

**szakmai programjait,
valamint
egészségüggyel,
orvostudománnyal
kapcsolatos pályázatokat,
ösztöndíjak felhívásait
15 sor terjedelemtől
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak
térítésmentesen, 10 sor terjedelemtől.



**Teljes körű
pénzügyi
és befektetési
tanácsadás,
értékpapír-
kereskedelem**

**1052 Budapest V. ker., Aranykéz u. 3., 1. em. 1.
Telefon/fax: 318-5518**

**Fokozott gázképződés és gázelhalmozódás a béltraktusban
Hasi diagnosztika előkészítéséhez**



Ceolat®
rágótabletta
Hatóanyag: 80 mg dimeticonium - 1000 rágótablettánként



Javallatok:

- ♦ meteorizmus
- ♦ gasztrointesztinalis panaszok (puffadás, teltségérzet)
- ♦ műtét utáni gázosodás
- ♦ hasi diagnosztikai vizsgálatok (röntgen, endoscopia, ERCP, UH, CT) előkészítése (gázárnyékok csökkentése)



NINGO GÁZ...



A kezelés...

- ♦ eliminálja a gázokat és a habot a gyomor-bél traktusból
- ♦ mérsékeli a fokozott gázképződéssel járó panaszokat
- ♦ javítja a radiológiai vizsgálatok diagnosztikai értékét

Adagolás:

1-2 rágótabletta naponta étkezések után és lefekvés előtt. A tablettákat alaposan szét kell rágni, esetleg kevés folyadékkal leöblíteni. A hasi diagnosztika előkészítésekor a felvételt megelőző 2 napon 3-4-szer 2 rágótablettát, a felvétel napjának reggelén éhgyomorral 2 tablettát kell szétvágni bevenni és kevés folyadékkal leöblíteni. Gastroscopia előkészítéséhez röviddel a vizsgálat előtt 2 rágótablettát kell szétvágni után lenyelni és kevés folyadékkal leöblíteni.



További információ:
EGIS Gyógyszergyár Rt. Termékössztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Levél cím: 1475 Budapest 10., Pf. 100
Tel.: 260-2282



Felkeltő: Készítette: dr. Haglós E., Varga E.

Hepatocellularis carcinoma és recidíváinak ismételt resectiója tüdőmetastasisok eltávolításával

Gasztonyi Beáta dr.¹, Pár Alajos dr.¹, Molnár F. Tamás dr.², Cseke László dr.², Horváth Örs Péter dr.², Battyány István dr.³, Hegedűs Géza dr.⁴, Horváth László dr.³, Mózsik Gyula dr.¹

Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Mózsik Gyula dr.)¹

I. Sebészeti Klinika (igazgató: Horváth Örs Péter dr.)²

Radiológiai Klinika (igazgató: Horváth László dr.)³

Baranya Megyei Kórház, Pécs, Patológia (osztályvezető főorvos: Hegedűs Géza dr.)⁴

A szerzők hepatocellularis carcinoma (HCC) kuratív resectiója utáni szekvenciális lokális recidíva és távoli (tüdő-) metastasisban szenvedő 67 éves férfi beteg sikeres kezelését ismertetik. Két évvel a radikális segmentectomia után a májtumor recidívája miatt ismételt resectio, majd szelektív intraarterialis cytostaticus kezelés és chemoembolisatio történt. Hároméves tünet- és panaszmentes időszak után szinkron recidív májdaganat és duplex tüdőmetastasis jelentkezett. A két szerv tumorának háromhetes intervallumban végzett resectiója után FAM-séma szerinti szisztémás cytostaticus kezelést folytattak. Nyolc hónappal az utolsó műtét után a beteg tünetmentes. A túlélés tartalma a terápiás agresszivitás létjogosultságát látszik igazolni.

Kulcsszavak: recidiváló hepatocellularis carcinoma, duplex tüdőmetastasis, szisztémás chemoterapia, szelektív chemoembolisatio, operabilitás

Repeated resections of hepatocellular cancer and its recurrences and removal of lung metastases. A case of a 67 years old male successfully treated local recurrence of previously radically resected hepatocellular carcinoma with distant metastases of the lung is reported. Two years after a complete removal of the primary liver malignoma a local recurrence was resected which was followed by selective intraarterial cytostatic treatment and chemoembolisation. A three-year disease-free interval was achieved, then recurrence in the liver and lung metastases were detected at the regular check-up. All of the malignant focuses were eliminated by parenchyma sparing surgical resections, then a postoperative adjuvant chemotherapy (FAM scheme) has been followed. After eight months the patient remained symptom-free. The long-term survival seems to justify the aggressive approach of this kind of malignancies.

Key words: recurrence of hepatocellular carcinoma, double lung metastases, systemic chemotherapy, selective chemoembolization

A primer májrák az egyik leggyakoribb tumor világszerte, főként azokon a területeken, ahol a HBV infekció endémiás. Négyezer gyakrabban fordul elő férfiakban, mint nőkben, különösen az ötödik, hatodik évtizedben. Etiológiai tényezők közül kiemelkedő a hepatitis B-, illetve C-vírus fertőzés talaján kialakult cirrhosis. A távoli metastasisok megjelenése (tüdő, agy, csont, mellékvesék) nagymértékben rontják a prognózist. Kezeletlen esetben a túlélés nem több, mint 3–6 hónap, a multimodalitású kezelési taktika (sebészi resectio, szisztémás chemoterapia, szelektív intraarterialis cytostaticus kezelés) azonban jelentősen megnövelheti az 5 éves túlélést.

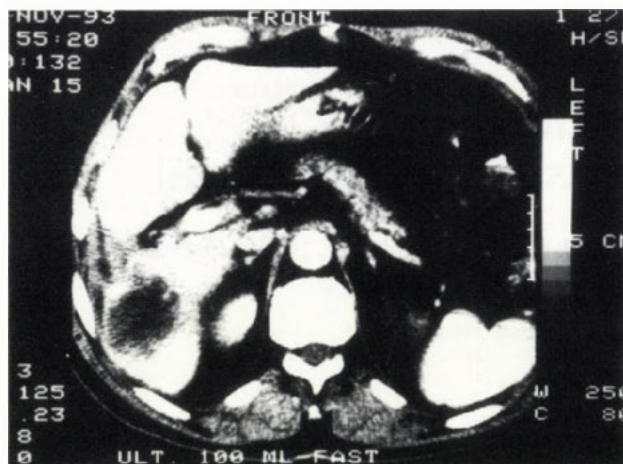
Esetismertetés

A 67 éves férfi beteg családi anamnézisében tumoros betegség nem szerepel. Anamnéziséből 1960-ban pulmonalis tbc emelkedő ki.

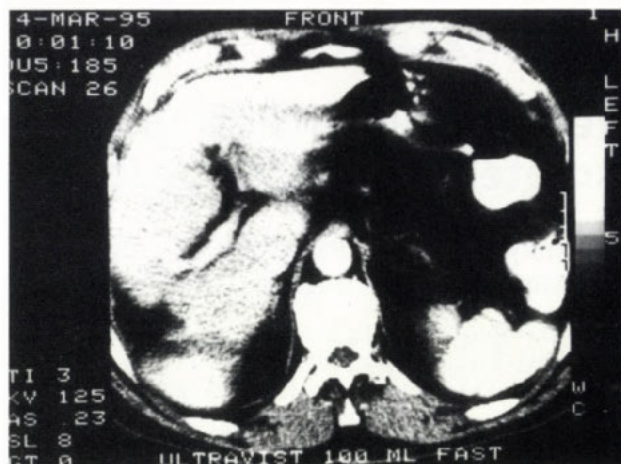
1991-ben köszvény miatt rendszeres orvosi ellenőrzés alatt álló panaszmentes férfi betegnél hasi UH-vizsgálat a máj jobb lebenyében a VII. segmentumban diónyi, szoliter térfoglalást igazolt. Emiatt ugyanebben az évben a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikáján segmentectomia történt (prof. Karácsonyi Sándor) (szövevény: adenocarcinoma cholangiocellulare; 5835/91). A laboratóriumi vizsgálatok kóros eltérést nem mutattak, az AFP normális, HBsAg, mellkas rtg negatív volt. Ezt követően intraoperatív behe-

lyezett umbilicális kanülön keresztül 3 alkalommal 1000 mg Ftorafurt, 1 alkalommal Adriblastint kapott, amelyet azután 6 hetente összesen ötször ismételtünk. A beteget háromhavonta ellenőriztük a laboratóriumi vizsgálatok, az AFP, illetve a máj UH-vizsgálatával.

Kétéves panasz- és tünetmentes periódus után 1993 novemberében a hasi UH-vizsgálat a máj jobb lebenyében centrálisan 59 × 49 mm-es elmosott kontúrú, echoszegény gócot mutatott. A beteg ekkor is panaszmentes volt, májfunkciók normális tartományba estek. A máj CT a jobb lebenyben hátul, laterálisan a rekeszi felszín közelében egy kb. 5 cm átmérőjű, szabálytalan, kerekded, egyenetlen kontúrú, hypodens, kontrasztanyagot alig tároló térfoglaló folyamatot mutatott (1. ábra). A fentiek miatt 1993 decemberében a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. sz. Sebészeti Klinikáján a máj VII. segmentumában, a vena cava inferior mellett elhelyezkedő, lúdtőjásnyi hepatocellularis tumort az éppen resecalták. A beteg 1994 januárjában 3 nap alatt összesen 15 mg Farmorubicint, 4 mg Mitomycin C-t és 250 mg 5-Fluorouracilt kapott az arteria hepatica propriába vezetett kanülön át, majd a harmadik napon a feltételezhető satellit gócok eliminálása, valamint a terápia hatásosságának fokozása céljából chemoembolisatio történt 1,5 ml Lipiodol + 5 mg Farmorubicin szuszpenziójával. 1994 márciusában az MR vizsgálat (összhangban az UH és a CT lelettel) resectio utáni állapotot írt le, recidíva nem volt, a laboratóriumi paraméterek a normális tartományba estek. Áprilisban a beteg az esedékes II. selectiv intraarterialis cytostaticus kezelést (3 nap alatt 10 mg Mitomycin-C, 20 mg Farmorubicin intraarterialisan az arteria hepatica propriába) megkapta, majd a jobb lebeny artérián keresztül ismételt chemoembolisatio (1 ml Lipiodol és 4 mg Farmorubicin) történt.



1. ábra: A kiindulási CT felvételen a máj jobb lebenyének 6. segmentumában kb. 5 × 3 cm átmérőjű hypodens képlet helyezkedik el. A diagnózis májtumor volt



2. ábra: A kontroll CT-vizsgálat során két évvel később kis parenchymadefektus látható az operált oldalon

A kontroll CT-vizsgálatok nem mutattak recidívát. 1994 júniusában a Pécsi Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinikáján a beteg intraarterialisan az arteria hepatica propria-ba 10 mg Mitomycin-C-t, 10 mg Farmorubicint kapott, majd Lipiodol és Farmorubicin kis mennyiségű szuszpenziójával újabb chemoembolisatiót végeztek. Az augusztusi kontroll MR-vizsgálat negatív volt.

1994 októberében a máj CT recidívára utaló eltérést nem igazolt, májfunkciós értékek ekkor sem mutattak eltérést.

Az 1995 márciusában végzett máj CT tumormenetséget igazolt (2. ábra). 1996 novemberében a beteg panaszmentes, laborértékei rendben. Hasi UH a máj jobb lebenyében, a VI-VII. segmentum határán egy 46 × 29 mm-es szabálytalan alakú, echoszegény képletet írt le, melyből UH-vezérelt tübiopsia történt, a szövettani vizsgálat malignitást igazolt (carcinoma hepatocellulare recidivans). Mellkas-röntgenfelvételen mindkét oldalon a tüdőcsúcsban több, apró, meszes góccárnyék látszott. Bal oldalon a felső tüdőmezőben a II. borda elülső ívére vetülve ujjbegynyi, homogén, közepes intenzitású, meszet is tartalmazó kerek árnyék mutatkozott. MR-vizsgálat bal oldalon megerősítette a 2-es segmentum területében, laterálisan, legnagyobb átmérőjében 1,5 cm nagyságú, éles határú, kerek elváltozást (3. ábra). A pulmonológiai konzílium mindkét csúcs területén tuberculosus residuumokat, a bal 2. segmentumban meszet is tartalmazó, diónyi elváltozást véleményezett, és a bal 6. segmentumban novumként megjelent diónyi, üreget nem tartalmazó elváltozásból differenciáldiagnosztikai célból transthoracalis tübiopsia elvégzését javasolta. A 6. segmentumban elhelyezkedő 2 × 3 cm nagyságú, szabálytalan alakú, közepes intenzitású árnyékból röntgenvezérelt biopsia történt. A szövettani vizsgálat hepatocellularis carcinoma tüdőáttétét mutatta.

A továbbra is panaszmentes betegnél 1996 decemberében a jobb lebenyben lévő recidíva miatt májresectio, 1997 januárjában duplex tüdőmetastasis eltávolítása történt, csomókalebny-, illetve a bal tüdő 6. segmentumát involváló ékresectióval.

1997 februárjában FAM-séma szerinti (5-Fluorouracil, Adriablastin, Mitomycin-C) cytostaticus kezelést kezdünk, melyből 1997 októberéig öt ciklust kapott meg. Jelenleg fáradékonyságon, gyengeségen, fogyáson kívül más panasza nincs. A kontroll képalkotó vizsgálatok a műteti területeknek megfelelően hegszövetnek imponáló elváltozást találtak.

Megbeszélés

A hepatocellularis carcinoma optimális terápiájának megválasztását számos tényező befolyásolja, úgymint a beteg életkora, általános állapota, alapbetegsége



3. ábra: A mellkasi CT-n a bal felső lebeny 6. (apicalis) és 2. segmentumában duplex metastasis ábrázolódik

(pl.: cirrhosis, HBV, HCV infectio), a tumor elhelyezkedése, mérete, a tumoros laesiók száma (2). A májresectiót követő hosszabb idejű túlélés (45%-os 5 éves túlélés) abban az esetben várható, ha a tumor kicsi, jól differenciált, unifocalis, viszonylag jól körülhatárolt, vascularis invasiót környezete felé nem mutat, és a betegség nem cirrhoticus talajon alakult ki (4). Amennyiben intravénás chemoterapia történt kiegészítő kezelés nélkül, a tumoros betegek átlagos túlélése mindösze 7-8,5 hónap (11, 13).

A malignus májtumorkok legsikeresebbnek tűnő kezelési módja a műteti resectio. A hepatocellularis carcinomában szenvedő betegek túlélés kuratív resectio esetén 12 és 39% között van (4). A korai lokális recidívák nagy száma (14-21%) jelentősen rontja a kilátásokat (7). Az első három évben a betegek több mint a felében észlelték kiújulást (15). Az esetek több mint 90%-ában a recidíva a májban jelentkezett. A jelenségért egyaránt felelős lehet a portalis rendszeren át történő terjedés, illetve a carcinogenesis eleve multicentrikus volta (9). A leggyakoribb távoli áttét ugyanakkor a tüdőben keletkezett (15).

A nem resecalható HCC várható átlagos túlélése mindössze 1,6 és 4 hónap között van (3, 10, 12). A műtéti (nyitott) megoldások egyik lehetséges formája a cryosebészi resectio (1). A sebészi resectio egyéves túlélése 55–80% közötti, míg az öt éves 25 és 39% közötti (5, 6, 14). Irodalmi adatok alapján mindegyik eljárásnak megvan az előnye és korlátai. Jobb eredményre akkor számíthatunk, ha kihasználjuk a különböző kezelési eljárások kombinálása adta előnyöket.

Bemutatott esetünk példa lehet arra, hogy a hepatocellularis carcinoma recidívája és pulmonalis metastasisa is jó eséllyel kezelhető. A célszerűen megválasztott multimodalitású kezelési taktika reális alternatívát jelent, legyen szó akár a primer folyamat lokális recidívájáról vagy más szervbe történt metastasis eltávolításáról. A hepatocellularis carcinoma késői recidívája sem zárja ki az ismételt resectiót (8). Az ismételt resectiók, sőt a más szervben jelentkező metastasis eltávolítása is indokoltak tűnik, mert az adjuváns kezelés hatékonyságát, következőképp az életkilátásokat is javítani látszanak. Az esetünkben bemutatott legalább 6 éves túlélés önmagában megerősíti a követett stratégia helyességét.

A közlemény részben OTKA (T 023476) támogatással készült.

IRODALOM: 1. Adam, R., Akpınar, E., Johann, M. és mtsai: Place of cryosurgery in the treatment of malignant liver tumors. *Ann. Surg.*, 1997, 225, 39–50. – 2. Bartolozzi, C., Lencioni, R.: Ethanol injection for the treatment of hepatic tumors. *Eur.*

Radiol., 1996, 336, 682–696. – 3. Falkson, G., Cnaan, A., Schutt, A. J.: Prognosis factors for survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer. Res.*, 1988, 48, 7314–7318. – 4. Farmer, D. G., Rosove, M. H., Shaked, A.: Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann. Surg.*, 1994, 219, 236–247. – 5. Foster, J. H., Berman, M. M. (eds.): Solid liver tumors. W. B. Saunders, Philadelphia, 1977, 62–104. old. – 6. Ikeda, K., Saitoh, S., Tsubota, A.: Risk factors for tumor recurrence and prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 1993, 71, 19–25. – 7. Kosuge, T., Makuuchi, M., Takayama, T. és mtsai: Long-term results after resection of hepatocellular carcinoma: experience of 480 cases. *Hepatogastroenter.*, 1993, 40, 328–332. – 8. Matsuda, Y., Ito, T., Oguchi, Y. és mtsai: Rationale of Surgical Management for Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann. Surg.*, 1993, 217, 28–34. – 9. Matsumata, T., Kanematsu, T., Takenaka, K. és mtsai: Patterns of intrahepatic recurrence after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1989, 9, 457–460. – 10. Nagasue, N., Yukaya, K., Hamada, T.: The natural history of hepatocellular carcinoma: A study of 100 untreated cases. *Cancer*, 1984, 54, 1461–1465. – 11. Nakamura, K., Takashima, S., Takada, K.: Clinical evaluation of intermittent arterial infusion chemotherapy with an implanted reservoir for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 1992, 31 (Suppl 1), 93–98. – 12. Okuda, K., Ohtsuki, T., Obata, H.: Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1984, 4, 35–65. – 13. Ramming, K. P.: The effectiveness of hepatic artery infusion in treatment of primary hepatobiliary tumors. *Semin. Oncol.*, 1983, 10, 199–205. – 14. Tsuzuki, T., Sugioka, A., Ueda, M.: Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery*, 1990, 107, 511–520. – 15. Yamamoto, J., Kosuge, T., Takayama, T. és mtsai: Recurrence of hepatocellular carcinoma after surgery. *Br. J. Surg.*, 1996, 83, 1219–1222.

(Gasztonyi Beáta dr., Pécs, Ifjúság útja 13. 7643)

ÁRENGEDMÉNY

A **Springer Hungarica Kiadó** készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között – a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetén – az alábbi bőrgyógyászati tárgyú könyvek kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Somos Zsuzsanna: **A korszerű bőrgyógyászat alapjai** 1200,- (1490,-)

G. Levene–G. M. White: **Bőrgyógyászati atlasz** 4400,- (4900,-)

Molnár László: **Bőrgyógyászat** 1700,- (2200,-)

Mind a három kötet megvásárlása esetén 7300,- Ft helyett **6500,- Ft**-ért kaphatók meg a könyvek.

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából kaphatók, és megrendelhetők levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levél cím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Megrendelőlap (OH 98/34)

(Kérjük a megrendelőlapot értelemeszerűen kitölteni, a nem kívánt rész törlendő!)

1. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem az alábbi köteteket:

Somos: **A korszerű bőrgyógyászat alapjai** példányban 1490,- Ft/pld. áron,

Levene–White: **Bőrgyógyászati atlasz** példányban 4900,- Ft/pld. áron,

Molnár: **Bőrgyógyászat** példányban 2200,- Ft/pld. áron,

2. Alulírott postai teljesítéssel megrendelem mindhárom bőrgyógyászat tárgyú szakkönyvet egy-egy példányban (Somos: **A korszerű bőrgyógyászat alapjai**, Levene–White: **Bőrgyógyászati atlasz** és Molnár: **Bőrgyógyászat**) **6500,- Ft**-os kedvezményes csomagáron.

A megrendelő neve:

Címe:

A számla címezettje:

Tudomásul veszem, hogy kedvezményes vásárlás esetén

• a kiadó 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel,

• a megadott kedvezményen kívül semmilyen más kedvezményben nem részesülhetek.

.....
aláírás

Péflacine[®]

pefloxacin

Monodózis

2 tabletta
egyszerre
EGY adagban

Igazi testreszabott terápia

Nők nem komplikált cystitisében

- baktericid antibiotikum
a szükséges spektrummal
- csak a szükséges
mennyiségben
- kiváló klinikai
tapasztalatokkal
- jó tolerabilitási
profillal



További információval rendelkezésre áll:



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.
Termék Osztály
1101 Budapest, Salgótarjáni út 20.
Telefon: 260-2282, fax: 265-2192

Dr. Haranghy László professzor, akadémikus életművéről (születése 100. évfordulójára)

Dr. Haranghy László egyetemi tanár, akadémikus Debrecenben született 1897. augusztus 10-én. 1997-ben emlékeztünk születése 100. évfordulójára. A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központjának alapítójáról, a Magyar Gerontológiai Társaság alapító elnökéről emlékezni kedves kötelesség és nagy felelősség. Dr. Haranghy László professzor az egyetemes orvostudomány kiemelkedő egyénisége.

Orvostanhallgatóként a Budapesti Orvostudományi Egyetem I. Kórbonctani és Kísérleti Rákkutató Intézetében hallgattam a kórbonctant és a kórszövegtant. Az intézet élén *prof. dr. Baló József* akadémikus állt, munkatársai: *dr. Juhász Jenő* docens, *dr. Kendrey Gábor* adjunktus, *dr. Sellyey Mihály* adjunktus. Valóban csodálatos oktatói team, hatalmas tudással, rendkívüli emberséggel. Évfolyamunk másik fele a II. Kórbonctani Intézetbe járt. Elmondották, hogy a tanszékvezető egyetemi tanár, *dr. Haranghy László* akadémikus kiemelkedő tudós, ragyogó előadó. Érdemes hallgatni, érdemes tanulni tőle. Néhány alkalommal elmentem Haranghy László professzor előadásaira. Megállapítottam, hogy a hírek igazak. Előadásait a kristálytiszt logika, az óriási ismeretanyag és valami különös, csodálatos szellemiség jellemezte. Később, amikor már orvosként dolgoztam, olvastam a tudományos ülések hirdetőményeit az Orvosi Hetilapban – rábukkanva Haranghy László professzor nevére –, igyekeztem mindig részt venni a programokon. Utoljára akkor hallottam előadását, amikor a prostatacarcinómáról szólt. Lenyűgöző szakmai tudással, koncentrátsággal és gyönyörű magyar nyelven beszélt. Felejthetetlen ma is.

Amikor a Magyar Gerontológiai Társaság titkára, majd főtitkára lettem, erkölcsi kötelességemnek éreztem a mindenkori emlékként az alapítónak, Haranghy László professzornak. Emlékeznem kell arra is, hogy még miért jelentett számomra oly sokat személye. Geriátriai és szociális gerontológiai tanítómesterem, a Magyar Gerontológiai Társaságban főtitkár-elődöm, dr. Hun Nándor főigazgató főorvos, az orvostudomány kandidátusa születésre nem, de erdélyi volt. Erdélyországban olyan óriás géniusok tanítványa, majd munkatársa lehetett, mint az akkor még ott tanító és gyógyító *dr. Haynal Imre* egyetemi tanár és *dr. Miskolczy Dezső* egyetemi tanár, valamint a kórbonctan, a kórszövegtan és a törvényszéki orvostan tanára, dr. Haranghy László.

Amikor dr. Haranghy László egyetemi tanár, akadémikus halálának 10. évfordulója volt, emlékülést rendeztünk, ugyanezt tettük a 20. tiszteletére is.

Néhány adat Dr. Haranghy László professzor életrajzából

A Magyar Patológusok Társasága közölte tagnévsorát az 1940–1941. egyesületi évben. A választmányi pótagok között szerepel dr. Haranghy László, a rendes tagok sorában pedig olvassuk: Haranghy László, egyet. ny. r. tanár, Kolozsvár, Egyetemi Kórbonctani Intézet.

„A Semmelweis Orvostudományi Egyetem klinikáinak és intézeteinek története (1945–1975)” című könyv Budapest, 1976-ban jelent meg. A 45–46. oldalon a II. sz. Kórbonctani Intézet ismertetéséből idézünk:

„1952 júliusában Haranghy Lászlót, a Marosvásárhelyi Egyetem kórboncnok professzorát hívták meg a tanszék vezetésére. 1952 júliusától Haranghy László professzor 15 éven át, 1968-ban bekövetkezett nyugdíjazásáig vezette az intézetet. Meghagyva a kutatási profil érvizsgálataira vonatkozó részét, két központi témához csatlakozó új kutatási tervet dolgozott ki. Ezek közül az egyik a daganatkutatásokhoz csatlakozott és a tengerimalac-tumorkeltés problémájával, valamint spontán patkány- és egértumorok terápiás befolyásolhatóságának lehetőségével foglalkozott. A tengerimalacok tumorrefrakter állatok, amelyekben tumort keltő anyagokkal csak komplex eljárással, hosszú lapangási idő után sikerült tumort létrehozni, de ezek a tumork nem voltak átolthatók. 1955-ben az intézet kapott egy röntgennel indukált tumort, amely a már több mint 300 áoltás után ma is virulens. A tumorról foglalkozó team megvizsgálta az áoltások folyamán uniformizálódott tumor elektronmikroszkópos szerkezetét, kromoszóma struktúráját és vírusanyagokat mutatott ki. Ezek a szövettani vizsgálatok is kimutathatók és legújabbban az intézetben létesített vírus laboratórium a vírus kitenyésztését kísérelte meg. Ehhez a témához csatlakozott a melaninnak a tumorképzésben játszott szerepének tisztázására vonatkozó kutatás. Haranghy professzor érdeme, hogy a külföldi kutatásokkal egy időben megteremtette a hazai gerontológiai kutatásokat és tette az intézet egyik központi kutatási témájává. E kutatások keretében számtalan problémakört felölve az öregedés morfológiai jeleit vizsgálták. Kimutatták, hogy a morfológiai elváltozások (az öregkori emphysema és az osteoporosis kivételével) nem természetes, hanem betegséget követő jelenségek. Rámutattak a csontvelő, lép és nyirokcsomó morfológiai elváltozásaira. 1955–1957 között neurotraumatisációval fiatal fehér patkányok ganglionsejtjeiben öregességi pigmentet idéztek elő, s ennek lysozomalis eredetét bebizonyították. Az öregkori vese- és tüdőelváltozások morfológiájára számtalan új adatot közöltek. Jelentős az öregkori tuberkulózis felismerésére és megelőzésére tett javaslat, amit monográfia megjelenése tetőzött be. Az intézetben 5 évig biológiai részleg is működött és ez jelentette az 1965-ben megalakult Gerontológiai Kutató Csoport magvát. Az oktatás területén nagy segítséget jelentett Haranghy professzor két kiadásban is megjelent 3 kötetes tankönyve.”

Az említett kötet 242. oldalán mutatják be a professzor életútját:

„Haranghy László (Debrecen, 1897. augusztus 10. – Budapest, 1975. december 8.). 1923-ban Debrecenben szerezte orvosi diplomáját. Ezután Baján főorvos. 1932-ben Pécsen magán-

tanárrá képesítették, 1938-ban ugyanott rendkívüli tanári címet kapott. 1940-ben Kolozsvárra egyetemi tanári kinevezést nyert. 1945-ben a marosvásárhelyi magyar egyetem kórbontani tanintézetének élére került. 1952-ben a budapesti II. sz. Kórbontani Intézet tanára, igazgatója lett, 1954–58. között az Igazságügyi Orvostani Intézetet is vezette. 1963-ban a Gerontológiai Intézet tudományos igazgatója lett. Dolgozott több ízben a tihanyi Biológiai Intézetben, Nápolyban, Helgolandban, s több, más külföldi intézetben. Levelező tagja az Akadémiának, az Igazságügyi Bizottság elnökhelyettese volt, tagja négy külföldi és egy magyar társaságnak. Több külföldi lap szerkesztőbizottságának tagja, a Magyar Gerontológiai Társaság elnöke volt. Kutatásai főképpen a lymphogranulomatosisra, az erythroleukaemiára, a RES elváltozásaira és dysfunctióira, valamint carcinogenesisre vonatkoztak. Jelentős gerontológiai kutatásokat végzett. Kötetintései: Munka hőse (1947, Románia), Munka Érdemrend II. fokozata (Románia), a Felsőoktatás Kiváló Dolgozója (1957), Kiváló Orvos (1955), Ciba Nemzetközi Alapítvány, Semmelweis, Högyes, Markusovszky, Wessprémi Emlékérem. Munkái: 147 közlemény, 10 könyv.

Részlet a Budapesti Orvostudományi Egyetem Évkönyvéből, az 1963–1964-es tanévről (Budapest, 1966. 131. oldal):

„II. sz. Kórbontani Intézet
Alapítási év: 1894., IX., Üllői út 93.

Igazgató: Dr. Haranghy László egyetemi tanár, az MTA levelező tagja, az MTA Gerontológiai Bizottságának elnöke, az MTA és ETT Orvostörténelmi Bizottságának elnöke, az MTA Onkológiai Bizottságának tagja, az ETT Igazságügyi Orvosi Bizottságának alelnöke, az ETT Morphológiai Bizottságának elnöke, a Pathologus Szakcsoport vezetőségi tagja, az MTA Korányi Sándor Társaságának tagja, az International Gerontological Association elnökségi tagja, a Nemzetközi Pathologus Akadémia tagja, a Deutsche Gesellschaft für Pathologie tagja, az American Gerontological Association rendes tagja, az USA National Committee of the Aging levelező tagja, a Société Internationale d'Histoire de la Médecine tagja, a Természettudományi Közlöny, az Acta Biologica, az Excerpta Medica, a Gerontologia Clinica és a Gerontologia Experimentalis c. folyóiratok szerkesztőbizottsági tagja, »Kiváló orvos«, »Felsőoktatás kiváló dolgozója«, a »Wessprémi István tudományos emlékérem«, a »Markusovszky emlékérem« és a »Högyes Endre emlékérem« tulajdonosa.

Dr. Haranghy László erdélyi működéséről

1994-ben az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztálya (Marosvásárhely) kiadásában jelent meg az »Adatok a romániai magyar orvosok és gyógyszerészek munkásságáról« című kiadvány. Több helyen is említik dr. Haranghy Lászlót.

Rácz Gábor »Az orvospépzés és tudományos háttere Marosvásárhelyen« című fejezetében a neves tanárokról ír, többek között Környey Istvánról, Krompecher Istvánról, Haynal Imréről, Klimkó Dezsőről, Miskolczy Dezsőről (Rendkívüli Emberek és Tudósok Köre). És természetesen Haranghy Lászlóról.

1946 és 1952 közötti működése során »fehérvérűséggel járó mellüregi daganatról (leucosarcomatosis) értekezett (1947) és ismertette a tüdő tuberkulózis vonatkozásait (1948)«. A bakteriológiai intézet első vezetője Haranghy László volt (1945–1947), aki tanszékfoglaló előadásában (megjelent 1947-ben) az általános kórtan fejlődését tekintette át. A közegészségtani oktatás kezdetei Haranghy László (1945–1947) ... nevéhez fűződnek.

Dr. Péter Mihály összeállításának címe: »Az 1919 és 1990 közötti, önálló kiadványok formájában megjelent romániai magyar nyelvű orvosi és határterületi szakirodalom«.

Utalások:

A preklinikai szakok közül a kórbontan jelentkezik elsőnek önálló kiadványokkal. Haranghy László »A daganat keletkezés korszerű elmélete« (Bukarest, 1952), majd »A rák előtti állapotokról« (Bukarest, 1953) ír mara-dandó munkát. Az első között jelent meg Haranghy László előadásai alapján az Általános kórbontani jegyzet. Péter H. Mária, Mózes Magda, Rácz Gábor és Péter Mihály a »Romániai magyar nyelvű orvosi folyóiratok« című anyagában olvashatunk a »Clinica et Laboratorium« című lapról, amely Haranghy László terápiás vonatkozású kísérleti dolgozatait is közölte. Értesítő az Erdélyi Múzeum-Egyesület Orvostudományi Szakosztályának munkájáról: »A legaktívabbak közt említjük meg... Haranghy László... nevét«.

Péter H. Mária fejezetének címe: A romániai kisebbségi orvosok egyesületei. 1868-ban alakult meg a Bihar megyei Orvosi, Gyógyszerész és Természettudományi Egyesület. 1945 után vendégelőadói között Haranghy Lászlót is megtaláljuk.

Péter H. Mária és Péter Mihály munkája »Az Erdélyi Múzeum-Egyesület vándorgyűlései az orvostovábbképzés szolgálatában« címmel jelent meg. A XVII. Vándorgyűlést Désen tartották 1942. október 18. és 21. között, Haranghy László a reticuloendothelialis rendszerről beszélt. 1943. szeptember 5-től 8-ig zajlott a XVIII. Vándorgyűlés Besztercén. Haranghy László a hepatolienalis betegségről és a vérszegénység kórtanáról referált.

Semmelweis Ignác Fülöp és Haranghy László

A hatalmas egyéniségről, minden idők legnagyobb orvosáról, Semmelweis Ignác Fülöpről, az első emlékelőadást Újpesten, szülővárosomban hallottam. Az Árpád Kórházban, ahol Korányi Sándor tanítványa, rendkívüli tudású munkatársa, dr. Farkas Andor volt az igazgató – felkérte a világhírű szülész-nőgyógyász professzort, dr. Lóránd Sándort. Az utóbbi segített világra, mindkettő tanítómesterem lett. Emléktábláikkal régóta adós a »hálás« utókor... Az említett ünnepi megemlékezés hatása rám, hogy különös szeretettel figyelem azóta »az anyák megmentője«-re emlékezőket.

Haranghy László számára – is – a példakép, a zenit Semmelweis Ignác Fülöp volt. Bizonyította ezt az előadásaiban, könyvben – és egész életével, pályájával. (Későbbiekben idézünk Semmelweis-emlékelőadásából. Hitvallását a jeles elődről, a tisztelgő utód alázatával, a szolgáló orvos ars poeticájával.)

Semmelweis Ignác Fülöp az elmeegógyintézetbe került... Odaszállították. Nem elsőként óriásaink közül! »Szerencsés« volt. »Csak« 3 hetet kellett töltenie az infernóban, 1865 nyarán, 47 évesen halt meg. (Őt nem ölték meg. Vagy mégis? Mit jelent, mit okoz, mit okozhatott a lekötözés, a kipányvázás, a fizikai kényszer?!) Kérdések sora vetődött fel. 100 éven át. Aztán akadt, szerencsére, néhány igazi tudós: tisztázandó a hajdanvolt eseményeket, összefoglalták tudásuk gyöngyszemeit.

A könyv: Semmelweis betegsége; szerkesztő: dr. Hüttl Tivadar

A szerzők: Prof. Dr. Haranghy László akadémikus – Semmelweis bonc- és kórszövettani leletének értékelése;

Prof. dr. Nyíró Gyula kandidátus – Semmelweis »elmebetegsége«;

Dr. Regöly-Mérey Gyula kandidátus – Semmelweis betegségének orvostörténeti elemzése; Semmelweis csontmaradványainak patológiai vizsgálata;

Dr. Hüttl Tivadar kandidátus, egyetemi docens – Semmelweis balesetének katamnesztikus elemzése.

Dr. Haranghy László akadémikus tanulmánya 10 és fél oldalas. Minta, példa: hogyan kell a logika kristálytiszaságával, a tudás teljes birtokában közleményt írni. Érvek ütköztetése, az előzmények vázolása, a tények sorakoztatása jellemzi a művet. Mindezt pedig a jeles előd iránti odaadó tisztelet fénye szövi át.

Dr. Haranghy László: *Semmelweis emlékelőadás, Budapest, 1968. november 29., néhány részlet:*

„A Semmelweis-év alkalmával az Egészségügyi Világszervezet igazgatója, Candau a következő üzenetet intézte a magyar egészségügyi dolgozókhoz: Semmelweis Ignác születésének 150. évfordulóján az Egészségügyi Világszervezet üdvözlét küldi a magyar egészségügyi dolgozóknak. Semmelweisben a modern antisepsis úttörőjét csodáljuk, aki helyes megfigyelésekkel az elkeseredett ellenállással szemben érte el célját, a gyermekágyi halálozás csökkenését.” Az üzenetnek ebből a részéből azt a megállapítást emelem ki, hogy „elkeseredett ellenállással szemben érte el Semmelweis célját”.

Németh László 1968. július 2-i cikkében a következőket írja: „De akármilyen szorongást vált ki a homály, mely a nagy ember utolsó heteire borul, ez a halál nyilván külön szerencsétlenség, amelyet Semmelweis pályájától – mint nőgyógyászati munkái is bizonyítják – tevékeny és világos esztendők választanak el; az örülés nem volt egész múltjából és jelleméből kibontakozó paranoia.” Amint egyéb munkámban kórbonctani leletekkel igazoltam, hogy Semmelweis nem volt paralyticus, hanem az általa hirdetett tanok fanatikus híve, amelynek elismerését egyes orvosok egyéni érdeke, s haladásellenes erők akadályozták. Ha Semmelweis eme betegségét kétségbe vonjuk, a nem nacionalista kozmetikázás – mint ahogy velem kapcsolatban állapították meg –, hanem tényeken alapuló állítás, amelyből önként következik, hogy Semmelweis ezért vitatkozott egyre indulatosabban, mert látta a haladásellenes erők egyre szorosabb összefogását és az anyák ezreinek továbbtartó pusztulását. A meggyőződés ereje, s nem a kóros elmeműködés vezette Semmelweis munkásságát. Akik az utóbbit állítják, akarva, nem akarva a tanaiért rendíthetetlenül harcoló Semmelweisszel szemben a haladásellenes ellenfeleinek magatartását mentegetik. Bár lett volna a gerontológiának már a múlt században egy Semmelweise, aki a meggyőződés szilárdságával irányította volna a gerontológiai kutatásokat, s akkor elmondhatnánk, hogy a gerontológia nem a XX. század új tudománya, amelyben ma is annyi a bizonytalanság, és olyan kevés az öregekkel szemben való megértés.

Amikor életem legnagyobb tudományos kitüntetésének, a Semmelweis Érdemrendnek adományozását megköszönöm, Candau üzenetének végső szavaival fejezem be én is előadásomat. „Az évfordulón két dologban reménykedem – írja ő –, bár minél előbb sikerülne minden népet az egész világon – tekintet nélkül fajra és rendszerre – hozzájuttatni a modern orvostudomány jótéteményeihez korunk problémáival szembenézve, vajha mi is rendelkeznénk azzal az ítélőképességgel, a tények tiszteletben tartásával, állhatatossággal és bátorsággal, melyet az Önök nagy honfitársa, Semmelweis példáz.”

Az utolsó időszakról

Pozsonyban, 1975. május 21. és 23. között nemzetközi részvétellel szimpóziumot rendeztek a geriátriai prevencióról. Dr. Haranghy László is részt vett. Sajnos, ez bizonyult utolsó külföldi utazásának, utolsó külföldi kongresszusi részvételének. Kitűnő előadást tartott „The profilaxis of old age” címmel.

A földi életből való távozása előtt is fantasztikus emberi nagyságról, igazi barátságról tett tanúbizonyságot. Búcsúleveleket írt, az egyiket dr. Szobor Albert profsszornak:

„Kedves Barátom!

Értelmetlenné vált életem utolsó órájában búcsúzó Tőletek. Mindent nagyon köszönök és a családnak minden jót kívánok. A gyógyszereket, amiket legutóbb kaptam visszaszolgáltatom, nehogy kellemetlenség legyen miatta. Utolsó üdvözléssel

Haranghy”

Dr. Lengyel Éva főorvosnő a professzor kezelőorvosa volt. A hozzá küldött búcsúlevél:

„Kedves Éva!

Végtelen jószágát még egyszer megköszönve jó egészséget kívánok az egész családnak. Kézcsók és utolsó üdvözlétem

Haranghy”

Búcsúbeszéd

Dr. Beregi Edit a Magyar Gerontológiai Társaság elnöksége, tagjai, a Gerontológiai Kutatócsoport dolgozói és a tanítványok nevében búcsúzott a gyászszertartáson. Búcsúbeszédet mondott az egykori erdélyi tanítvány, kolléga, dr. Hun Nándor. Annyira híven tükrözik szavai az elhunyt életművét és személyes átélőként (túlélőként, kortárs szenvedő alanyként) a hajdani kort, hogy érdemesnek tartjuk a megrendítő szöveg felidézését:

„Mint tanítvány és kortárs a volt kolozsvári Magyar Egyetem Kórbonctani és Igazságügyi Intézetének professzorától, majd a Marosvásárhelyre költöztetett Magyar Orvosi Egyetem intézeteinek vezetőjétől, az egykori magyar tudományos erdélyi közélet másfél évtizedes kiemelkedő egyéniségétől búcsúzom. Ez a 35 év közös múlt nehéz, sokszor hősi, sokszor kegyetlen időket fog át, mert »olyan korban éltünk«, mint amelyet Radnóti Miklós örökölt meg mementóul.

Túl a protokollon, túl a konvención, túl a hivatalos szertartáson, ez az elmúlt 35 év arra kótelez bennünket, hogy azt a Haranghy Lászlót idézzük fel, akinek számos nagy cselekedetét elfelejté a történelem, mint ahogy velünk száll sírba az, amit már csak mi tudunk. Pedig fontos lenne, hogy ez ne vesszen el nyomtalanul, mert nagy tanulságul szolgálhat az utánunk következőknek még akkor is, ha minden nemzedék a saját hibáiból tanul. Talán a leglényegesebb az, hogy vele szemben nem volt senki közömbös, mert érzelmileg akárhogy is, de hatott a környezetére, és az a körülötte állókat is cselekvésre készítette. Ez a belső cselekvő nyugtalanság, a jobbnak és igazságnak keresése magyarázza meg életútját.

Haranghy László otthagyta és megtagadta egykori főnökét, a valóban fajvédő Orsós professzort és elment Bajára főorvosnak. Felcserélte a felkínált karriert a lelkiismeretével. És Bajáról mint vidéki kórház kórboncnok főorvosa lett egyetemi rendkívüli tanár, majd Kolozsvárott 1940-ben, a Magyar Egyetem Kórbonctani és Orvosigazságügyi Intézetének professzora. Hogy ott mit alkotott, azt már csak mi tudhatjuk, akik nála dolgozhattunk. Az összes kórbonctani és orvosigazságügyi előadást, az összes demonstrációt személyesen tartotta meg. Ez heti 12–14 óra oktatást jelentett. És mindegyikre a legapróbb részletességgel felkészült. Kristálytiszta logikával, didaktikus készséggel minden előadása kerek egész volt. Soha nem volt időzavarban és úgy adta elő a hatalmas anyagot, hogy eközben mindenki jegyzeteket is tudott készíteni, mert tankönyv nem volt. Olyan intézetet vett át, ahol rajta kívül csak egyetlen munkatársának volt még ezekben a tárgyakban szakmai tapasztalata. Az intézet minden egyes kórbonctani vizsgálatát személyesen ellenőrizte a mikroszkóppal. Az egyetemi hallgatók tanítását alapvető feladatának tekintette és ebben nem tett semmi kompromisszumot. Korunkban, amikor az egyetemi oktatás válságáról beszélünk világszerte, célszerű, ha felidézzük azt, amit több mint 3 évtizeddel azelőtt Haranghy László következetes szorgalommal, óriási tárgyi tudással lankadatlanul művelt.

Nevezetesen alapfeladatához híu maradt és előadásait rendszeresen megtartotta. Ennek egyik eredménye az volt, hogy az V. év második szemeszterében minden évben a hallgatók még egyszer felvették önkéntesen indexükbe Haranghy professzor úr kórbonctani előadásait.

És ezután 1945-ben az Észak-erdélyi Respublica ideje alatt, az ott helytálló, a fasizmust visszaszűrt, a kitelepítést megtagadó Kolozsvári Magyar Egyetemnek és elsősorban rektorának, Miskolczy Dezső akadémikusnak, az erdélyi magyar demokratikus közélet hívé szavára Haranghy László ismét óriási feladatot vállalt. A Kolozsvári Magyar Bolyai Egyetemnek Marosvásárhelyre áttelepített orvosi fakultásán közel 3 tanéven át 4 tárgyat tanított egyszerre, óriási munkabírással: a kórbonctant, a biológiát, a kórtant, a törvényszéki orvostant, beleértve a demonstrációkat is. Ez immár heti 20–25 óra folyamatos oktatást jelentett óriási lexikális tudással, változatlan alapos és rá jellemző lelkiismeretes felkészüléssel. Ehhez hasonló csak a fél évszázaddal ezelőtt elhunyt legutolsó magyar polihisztor, Brassai Sámuel volt képes, akinek a sírja még megmaradt a házsongárdi temetőben ott, ahol a mi Áprily Lajosunk Apáczai Csere Jánosné van der Meet asszony sírját hiába kereste. És ehhez hasonlót még csak Haranghy László másik kortársa ugyanebben az időben vitt véghez. Az ismert nemzetközi jogász, Búza László professzor, aki 1944–1945-ben egyszerre 6 tantárgyat tanított a kolozsvári jogi fakultáson.

Mindezek nemcsak a szellemi teljesítőképesség és a lelkiismeretes munka imponáló tettei voltak, hanem ezek biztosították közel 40 éven át Erdély földjén az anyanyelvi orvostudomány folytonosságát. Munkáját az ott maradt tanítványai folytatták és igyekeztek fenntartani. És tisztelet övezte idegen közegben is mindig Haranghy professzor. Személyesen láttam ezt úgy néhai Parhon professzor, államelnök részéről éppúgy, mint a román egészségügyi miniszterek, a Román Tudományos Akadémia és a román társegyetemek részéről egyaránt. Mint ahogy tisztelet és megbecsülés övezte a hazai gerontológia megeremlőjét a legkülönbözőbb nemzetközi kongresszusokon széles e nagyvilágban.

A funkcionális pathologia megeremlőjét, Karl Albert Ludwig Aschoffot és a magyar gerontológia első megmozdulásának szervezőjét, Korányi Sándort szeretettel idézte. A morphologus Haranghy mindig a funkciót, a cselekvést helyezte előtérbe. Ezért maradhatott mindig korszerű.

És ő teremtetette meg a hazai gerontológiát, előre látva a demográfia törvényszerűségeit és ennek súlyos következményeit társadalmunkban. Ebben a számára érzelmileg telített harcban sokan nem értették meg. Így magyarázható az is, hogy miért fordul Semmelweis Ignác Fülöphez, akit szintén csupán az utókor rehabilitált, de életében a Pesti Kar egyetemi tanári pályázatát csak a második helyen jelölte és az idegennek, a Bach-korszak helytartójának utasítására kapta meg a kinevezést a ma róla elnevezett egyetemen.

Haranghy László életműve kerek egész volt. Mégis élete végének tragédiáját mindannyian, tanítványok, kortársak, a vele együtt és egymás mellett élő, lassan eltűnő nemzedéknek mélyes drámaisággal és belső önbírálattal éljük át. A szavak csak üresen csengenek és félszegen kullognak a tettek mögött. Haranghy László életművét a tettek képezik.

Az azokból levonandó tanulságokat nemcsak nekünk, de utódainknak, a sorainkat rövidesen átvállaló új nemzedéknek erkölcsi kötelességük, hogy magukévá tegyék, ha hinni és cselekedni akarnak népünk érdekében, ha szolgálni akarják azt a földet, amelyből vétettek és amelyhez itthon és a határokon túl Haranghy László mindig híu maradt."

Az utókor emlékállításairól

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központját dr. Haranghy László akadémikus alapította 1965-ben. (E sorok írásakor éppen Budapesten, a VIII. kerület, Röck Szilárd utca 13. szám alatt található e tan-szék, a korrektúra idején, sajnos, már nem ott...) Az intézmény fennállásának 25. évfordulója alkalmából, 1990-ben, a bejárat csarnok bal oldali falán emléktáblát helyeztek el. Az emléktábla leírása: álló téglalap alakú, 800 × 600 mm, bronz. A felső félben dr. Haranghy László

balra tekintő portréja, alatta élethú aláírása. Az alsó térfélben szöveg: A GERONTOLÓGIAI/INTÉZET/ALAPÍTÓJA/1990. Az emléktábla jobb alsó sarkában az alkotóművész, Lesenyei Márta monogramja: LM. (A művésznő tanítómestere az egyetemes magyar képzőművészet óriása, az orvos végzettségű szobrászművész, Medgyessy Ferenc.)

Dr. Szemenyei Klára, dr. Haranghy László tanítványa, majd munkatársa, az időskori tuberculosissról írt monographia társszerzője, olajportrét festett mesteréről. 1991-ben ajándékozta az intézetnek. Az olajkép álló téglalap, a professzor szembenéző arcát láthatjuk. Az akadémikust idősebb korában, őszülő hajjal, tiszta, nyílt tekintettel ábrázolja.

Dr. Haranghy László halálának 20. évfordulója tiszteletére a Magyar Gerontológiai Társaság „Professzor Dr. Haranghy László akadémikus emlékére” címmel kötetet adott ki, főszerkesztője prof. dr. Iván László elnök, szerkesztői: dr. Vértés László főtítkár és Regius Ottó titkár. Tanítványi, munkatársi, családi emlékeztetéseket írt prof. dr. Károlyi György, dr. Szemenyei Klára, prof. dr. Beregi Edit, dr. Ferenczy Miklós, dr. Lengyel Éva, prof. dr. Szobor Albert, Regius Ottó.

Epilógus

Végül méltassuk dr. Haranghy László gerontológiai működését:

Néhány olyan tanulmányt említek meg, amelyek bizonyítják Haranghy László akadémikus elkötelezettségét a gerontológia iránt: „A gerontológia célkitűzései és munkamódszerei” (a Budapesti Orvostudományi Egyetem tudományos ülésén, 1961. február 11-én tartott előadás), Orvostudomány, 1962. 37. évfolyam, 327–336. oldal, „A gerontológia, mint a XX. század komplex tudománya”, Magyar Tudományos Akadémia értesítője, 1969. 10. évfolyam, 614–622. oldal, „A gerontológia mint a XX. század új tudománya” (Semmelweis Emlék előadás, 1968. november 29. napján) Orvostudomány, 1969. 20. évfolyam, 209–226. oldal.

Dr. Haranghy László utóbb említett munkájából azért emeljük ki mondanivalója lényegét, mert azok igazi tudóshoz méltóan mindmáig érvényesek:

„Határozottan igazolható a következő:

1. A gerontológia igazi komplex tudomány, amelynek tanulmányozása biológiai alapismeretek nélkül még akkor sem lehetséges, ha csupán egy bizonyos speciális területen kívánunk elmélyedni.

2. A gerontológiának nemcsak a kísérleti élettannal és orvostudománnyal van szoros kapcsolata, hanem a szociológiával is. A gerontológia gyakorlati vonatkozásai éppen ezen a téren vetik fel a legégetőbb kérdéseket, s világosan mutatják a tudomány komplex jellegét.

3. A rendkívül sokoldalú, a születéskor várható élettartam emelkedésére tekintettel nagy gyakorlati jelentőségű gerontológiai kutatások anyagi és erkölcsi támogatását a jövőben feltétlenül fokozni kell. Tudjuk, hogy olyan mérvű támogatásra, mint a világ vezető nagyhatalmaiban nem számíthatunk, de az is bizonyos, hogy a jelenlegi helyzet, amelyben a gerontológiai vizsgálatok alig vagy egyáltalán nem kapnak támogatást, nem tartható fenn. Az elmondottak világosan mutatják, hogy nálunk sok tudományosan felkészült gerontológiai kutató van, ha azonban a mostani állapot nem változik meg, a gerontológiai kutatások visszaesése tovább fog tartani és mélyen a nemzetközi színvonal alá süllyed."

Vértés László dr.

Orvosírók emlékezete: Gáspár Ferenc és Raffy Ádám

Az „avatatlan” fülnek gyakran idegenül cseng az orvosíró kifejezés, nehezen határolható el az összetett szó két tagjának – orvos és író – értelme. Németh Lászlóról mindenki tudja – erre írásaiban gyakran kitért –, hogy végzettségére nézve orvos volt, igen rövid ideig működött iskolaorvosként, életének javát az irodalomnak szentelte. A nem régen elhunyt Benedek Istvánról is tudjuk, hogy jeles pszichiáter volt, szinte orvosi pályájának csúcán függetlenítette magát, hogy irodalomelmélettel, szépprózával, regényírással, tudomány-, művelődés- és orvostörténelemmel foglalkozzon, érjen el sikereket.

A magyar irodalomtörténet több olyan íróval és művésszel büszkélkedik, akik orvosi vagy gyógyszerészeti pályájukat hagyták el, értek el sikereket a másik területen. Gondoljunk csak Csáth Gézára (Brenner Józsefre) vagy Csontváry Kosztka Tivadarra, a magyar festészet világhírű egyéniségére. Az utóbbiakkal kapcsolatban csak az életműüket behatóbban ismerők tudják, miként történt „pályamódosításuk.” Voltak és vannak végül olyan orvosok, akik a gyógyító munka mellett foglalkoznak írással, fordítással, képzőművészettel. Közéjük tartozik Gáspár Ferenc és Raffy Ádám, akikről 1998-ban emlékezünk meg.

Századunk legelején az ifjúság körében a legolvasottabb útleírás szerzője volt Gáspár Ferenc, akinek könyvei nem egy mesés messzi tájakról álmodozó kamaszt ragadtak el. Gáspár Ferenc 1862. november 16-án született Szilágysomlyón. Gyermekkorában az erdélyi hegyek alján a tenger, az ismeretlen messzi vidékek vonzották. Tengerész akart lenni, de családja akaratát követve először a kolozsvári unitárius főiskola, majd 1881-től a bécsi orvosi kar hallgatója lett. A császárváros több szempontból meghatározó lett Gáspár Ferenc életében: medikusként nevelői állást vállalt a Kállay családnál és Kállay Béni – a Monarchia későbbi közös pénzügyminisztere – szívesen egyengette Gáspár doktor későbbi életútját. Gáspár Ferenc 1886-ban – orvosi oklevelének megszerzése után – a haditengerészetnél hajóorvosi állást vállalt, korvetta-orvosként kezdte meg régóta vágyott tengerészeti pályáját. Néhány év alatt megismerte a dél-európai, az észak-afrikai és ázsiai kikötőket. Hajóútjainak érdekessége, hogy az akkor már kevésbé használt vitorlás hadihajón szolgált. E korszak emlékeit örökítette meg az 1892-ben megjelent „Negyvenezer mérföld a tengeren” és az 1903-ban kiadott „Hét év a tengeren” című könyveiben.

1891-ben kilépett a haditengerészet kötelékéből és egy ideig a közös hadseregben „katonaorvoskodott”, Bécsben és Grazban szolgált. A tengertől azonban már nem tudott elszakadni, ezért 1892-ben valóban kilépett a katonaorvosi szolgálatból és polgári orvosként vállalt állást a kereskedelmi hajózásnál. A következő 15 év életének leggazdagabb időszaka: bejárta az öt világrészt, hosszabb-rövidebb kirándulásokat tett a kontinensek

belsejébe, bejárta azokat a vidékeket, amelyekre anyagi és fizikai erejéből tellett. Szinte az első magyarként végighajózott a Jangcén, az Amazonason és a Mississippi alsó szakaszán, expedíciót vezetett a dél-amerikai őserdőkben. A megismerés vágya űzte, de közben az orvos és a természettudós szemével vizsgált, feljegyezte az általa nem ismert élőlényeket, etnográfiai kutatásokat végzett és közben gyógyított is. Értékes néprajzi és orvosi megfigyeléseket tett.

Életének későbbi szakasza nem ennyire mozgalmas: betegsége miatt „leszállt” a hajóról és Budapesten telepedett le. Rövidesen a Kereskedelem- és Iparügyi Minisztériumban a munkásbiztosítási ügyek referense, az első világháború éveiben a Ferenc József Kórház kormánybiztosa lett. Valójában szaktisztviselő volt, ami nem töltötte ki napjait, így irodalommal is foglalkozott. Az első két könyvnek sikere után alig egy év alatt megírta főművét, a hatkötetes „A Föld körül” című munkáját. A könyv magját régebbi utazásai adták, amit hasonló jellegű könyvek adatainak felhasználásával egészített ki. „Az írás közben gyakran bocsátkozom egyes tárgyak, tények és fogalmak ismertetésébe. Lehet, hogy e tekintetben itt-ott túlhágom a határt, amely megfelel az útleírás feladatának és keretének, de mert azon dolgok és tárgyak a saját érdeklődésemet is nagyobb mértékben vonzották – amelyek a szokásos olvasmányainkban csak ritkán vannak említve és ha igen, akkor is csak felületesen és nagyon röviden” – írja jellemzőként munkájáról Gáspár Ferenc. Igen olvasmányosan írja le az öt földrész természetrajzát, néprajzát, kultúráját, adatokat közöl az egyes népek történetéből és egy képzelte Föld körüli utazás során átnyújtja az olvasónak mindazt, ami a tudományos ismeretterjesztés szintjén elmondható.

Gáspár útleírásában kerüli a fantasztikus elemeket, az olcsó irodalmi fogásokat stb. Gáspár könyvének igazi értékére Vámbéry Ármin mutatott rá a mű előszavában: „...Mindenekelőtt mély érdeklődést mutat a szerző nemcsak az idegen régióbeli természet sajátosságai, hanem a különböző népcsoportok emlékei, erkölcei, kereskedelme és munkálkodása iránt. Ez az érdeklődés azonban nem volna elegendő arra, hogy valaki elmondja élményeit az olvasónak, mivel hogy szükséges azon felül még az is, hogy az elbeszélés és leírás művészete is megkapó legyen. Ezt a művészetet pedig tökéletesen bírja Gáspár Ferenc dr.: leírásai egyszerűek, világosak és meseterkéletlenek, az olvasóban azt a benyomást kelti, mintha önmaga látta és élte volna végig az egészet.”

Hasonló erényekkel rendelkeznek későbbi útleírásai is: A tengerészet lovagkora (1912), A fehérember útja (1910) és a Tengereken-szigeteken (1913). Műveinek tudományos tartalma, eleven előadása és humoros részletei igen népszerűvé tették leírásait. Ezenkívül számos föld- és néprajzi leírása jelent meg folyóiratokban és napilapokban. Orvostudományi munkát szinte nem írt,

csupán kisebb, a tengeri betegségekkel foglalkozó közleményt jelentetett meg az Orvosi Hetilapban. Emlékét az irodalomtörténet őrzi, mint a századforduló legolvasottabb útleíróját.

Az első világháború után nyugdíjba ment, 1923. július 12-én halt meg Budapesten, sírja a Kerepesi temetőben van.

A magyar orvos-irodalomtudomány különös egyénisége volt Raffy Ádám, aki élete végéig gyakorló orvosként működött, miközben számottevő irodalmi munkásságot fejtett ki. Soha nem merült fel benne, hogy az irodalomért, az írói ambíciókért felhagyjon gyakorló orvosi munkájával, illetve a már sikert elért íróban sem merült fel, hogy a medicinaért letegye tollát. Nála ez harmóniát jelentett, tökéletes egységet képezett.

Raffy Ádám 1898. augusztus 14-én született Vértesen. Orvosi tanulmányait a budapesti és a kolozsvári orvosi karon végezte, az utóbbi helyen szerzett orvosi oklevelet 1922-ben. Nőorvosnak készült, és választott szakterületén hamarosan kiemelkedő eredményeket ért el: 1922–1924-ben a Frankfurt am Mainban működő egyetemi nőgyógyászati klinikán tanársegéd. Fényes pálya várhatott volna rá, de hazatért és 1924–1938-ban Aradon, majd 1938–1946-ban Nagyváradon szülész-nőgyógyász, kórházi főorvos: nagy szakmai tudásával, diagnosztikus és műtőorvosi képességével Erdély-szerte nagy megbecsülést és tiszteletet váltott ki. E rendkívüli embert nem elégtették ki szakmai sikerei, orvosi pályájával párhuzamban szépen haladt szépirodalmi munkássága is. Kezdetben a helyi és a budapesti irodalmi lapoknak küldött kritikákat, kisebb írásokat, novellákat, majd a kortárs irodalomból fordításokat. Az 1930-as évek elején már neve volt a magyarországi és az erdélyi magyar irodalomban. A két világháború közötti – elsősorban az 1930-as évek jellemző – irodalmi áramlatok őt sem hagyták érintetlenül: elsősorban az életrajzi regények keltették fel érdeklődését. E műfajban valóban „kamatoztatni” tudta kétkedő szellemét, költői fantáziával párosult nagy történelmi és természettudományos műveltségét, s éppen a műfajban találta meg azt a kifejező formát, amelyben értékeset és maradandót alkothatott. Elsősorban a reneszánsz és a humanizmus kora érdekelt, e korról kapcsolatban kiemelkedő ismeretanyaggal rendelkezett, főleg a természettudományos gondolkodást és szemléletet átformáló áramlatok, az alapvető felfedezéseket kutatta, amelyek valóban átformálták a kor szemléletét és új kutatások elindítója lett. E kor nagy egyénisége Vesalius és Giordano Bruno, az előző anatómiai szemlélete megújította a medicinát, az elméleti spe-

kulációk helyébe az experimentális vizsgálatokat tette, míg Giordano Bruno a középkori világszemléletet változtatta meg csillagászati vizsgálódásaival. E két nagy egyéniség lett írói munkásságának középpontja, nekik állított emléket életrajzi regényeiben, amelyek e műfaj legszebb magyar alkotásai közé tartoznak. A máglya. Giordano Bruno életregénye 1936-ban, Budapesten látott nyomdai napvilágot. A továbbiakban pedig az orvostudomány másik nagy alakjával foglalkozott. A léleklátó (Mesmer életregénye) 1937-ben, A bölcsek köve (Paracelsus élete) 1941-ben került ki a nyomdából és ezekről Benedek Marcell írt dicsérő kritikát fővárosi napilapokban.

Már ekkor irodalmi és szakmai lapokban kisebb-nagyobb lélegzetű írásokat jelentetett meg Vesaliusról, a modern medicina megalapozójáról, de ezen írások mintha „felkészülést” jelentettek volna a már Budapesten 1931-ben kiadott Vesalius (Az orvostudomány mestere) címet viselt életregényéhez. Talán vele foglalkozott a legtöbbet, erről írta a legtöbb orvostörténeti tanulmányt. Az életregény és a szakszerű orvostörténeti feldolgozás valóban más-más műfajt jelentenek, de a tényszerű leírás és a szépirodalmi feldolgozás mégsem különíthető el mereven egymástól; az előző az alapos ismeretek tárháza, az utóbbi a szépirodalom remekműve.

1947-ben – a párizsi békeszerződés előtt – Budapestre költözött, véglegesen itt telepedett le. Nem adta fel orvosi hivatását, de egyre többet foglalkozott irodalommal, kutatásokkal. Ekkor jelentek meg legjelentősebb munkái: Kárhozottak (Bp., Körmendy, 1948), – Erdélyi Szent Johanna (Bp., Magyar Téka, 1948), – a már említett Vesalius-életregény (Vesalius, az orvostudomány nagymestere. Bp., Művelt Nép, 1951), – valamint Erasmus elképzelt naplója német nyelven (Wenn Erasmus ein Tagebuch geführt hätte... Bp., Litteratura, 1955), – és hasonló feldolgozás Giordano Brunóról (Ha Giordano Bruno naplót írt volna. Bp., Gondolat, 1957).

1952-ben aktívan bekapcsolódott az orvostörténeti kutatásokba, 1955-től tagja lett az akkor újjászervezett orvostörténeti – ugyan csak szakcsoport nevet viselő – társaságnak, részt vett az 1958. évi és az 1960. évi orvostörténelmi vándorgyűléseken, előadást is tartott mindkét ülésen. Valóban fiatalon, 1961. november 30-án hunyt el Budapesten.

IRODALOM: 1. Benedek M.: Raffy Ádám. Pester Lloyd 1936. dec. 15. – 2. Benedek M.: Az olvasás művészete. Budapest Bibliotheca, 1957. – 3. Jékely Z.: Raffy Ádám. Élet és Irodalom. 1961, 49, 6.

Kapronczay Károly dr.

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Elektronikus Posta (HELP) Budapest VIII., Orczy tér 1. 1900

Élettan

A melatonin fénnnyel történő szabályozása emberen: ocularis és neuralis jelátadás. Brainard, G. C., Rollag, M. D. és Hanifin, J. P. (Dept. of Neurol., Tomas Jefferson Univ., Jefferson Med. Coll. Philadelphia; Dept. of Anat., Uniformed Services Univ. of Health Sciences, Bethesda, USA): J. Biol. Rhythms, 1997, 12, 537.

Ma már jól ismert, hogy erős fény (2500 lux) emlőssökön és emberen éjszaka alkalmazva leállítja a pinealis szerv melatonin (M) szekrécióját. A multiszinaptikus pálya – amelyen át a fény hat – részei: a szem, a retinohypothalamicus köteg, a nucleus supra-chiasmaticus, a gerincvelő intermediolateralis sejtoszlopa, a ganglion cervicale superior és a pinealis szerv.

Újabban olyan publikációk jelentek meg, amelyek szerint már 5–630 lux erősségű fény is hatással van a M szintézisre, ha figyelembe vesszük, hogy a fej- és szemmozgás, a pislogás és a szem zárása befolyásolja a fény stimulus hatékonyságát. Így Gaddy (1990) megfigyelte, hogy amikor a kísérleti alanyokat egy 61 × 122 cm nagyságú megvilágított felület elé ültette, csak akkor érte őket teljes fényhatás, ha azzal szembefordultak, testhelyzetük 45–90°-os elfordítása-kor 60–85%-kal is csökkent a retinát érő fény.

A fej- és szemmozgáson kívül a szem különböző struktúrái is módosíthatják a fény stimulusokat, mielőtt azok elérnék a retinát.

Ugyancsak Gaddy és mtsai (1993) vizsgálták a pupilla szerepét. Egészséges felnőtteken három éjszaka végeztek kísérletet 1–1 hét intervallummal. Egy éjszaka sötétben tartották őket 90 percig, a másik éjszaka 100 lux hatásának tették ki gyógyszeresen tágított pupillával és a harmadik éjszaka ugyanez történt nem kezelt pupillával. A fényexpozíciókor a szeméyek Goldmann-perimeterbe meredtek bele 90 percig 02.00 h és 03.30 h között, úgy, hogy az álluk és a fejük rögzítve volt. A kísérlet előtt és után vért vettek és abban RIA-jel meghatározták a M koncentrációt. A fénybehatás mindkét esetben vissza-

szorította a M termelést, tágított pupillánál szignifikánsan nagyobb mértékben.

A szem többi alkotórészei módosíthatják a külső fényforrásból jövő fény karakterisztikáit. A cornea, a csarnokvíz és az üvegtest a normális szemben a látható és a 300 nm hullámhosszúságú ultraibolya fény mintegy 100%-át átértesztik a retináig és ez a normálisan öregedő szemre is érvényes. Ezzel szemben az öregedő lencsében sárga pigment jelenik meg, amely a sugárzó energia áthatolását csökkenti, különösen a spektrum rövid hullámhosszúságú tartományában. Tehát a lencse a M szekréciót szabályozó rendszerben olyan fontos fény stimulusnak mind a mennyiségét, mind a minőségét módosíthatja, mielőtt az eléri a fotoreceptorokat.

Barker és Brainard (1991) 288 post mortem lencsét vizsgált meg, a donorok életkora újszülötől 92 évig terjedt. Beckman UV-5240 spektrofotométerrel mérték a lencsék átteresztőképességét 200 és 2500 nm között. A három korcsoportban (0–2, 20–29 és 60–69 év) a hosszabb látható és az infravörös hullámhosszúságú fény transzmissziójában nem volt lényeges különbség, de szignifikáns különbség mutatkozott a rövidebb látható és az ultraibolya tartományban. A 60–69 éves emberekből származó lencsék szignifikánsan kevesebb kék (440 nm) és zöld (540 nm) fényt engedtek át, mint a 20–29 éveseké.

Felmerült az a kérdés is, hogy a fényingerek térbelileg összegeződnek-e a két retinában. A kísérletet az előzőhöz képest úgy módosították (Gaddy és mtsai, 1994; Brainard, 1997), hogy a vizsgált személyek egy éjszaka sötétben voltak, a másik éjszaka 630 lux fény érte monoculárisan a szemüket, a harmadik éjszaka pedig ugyancsak 630 lux binoculárisan. A M szekréciót mind a monoculáris, mind a binoculáris fény expozíció szignifikánsan visszaszorította, de a hatás erősebb volt, ha mind a két szem retináját érte a fény.

Annak a tisztázására, hogy a fényingerek időbelileg is összegeződnek-e, Brainard 1997-ben a követ-

kező kísérletet végezte. A vizsgálandó egyének egy éjszaka 90 percig sötétben voltak, a másik éjszaka folyamatos 200 lux fehér fény érte őket 90 percig, a harmadik éjszaka pedig 90 percig 200 lux pulzáló fehér fénynek voltak kitéve, 10 perces intervallumokkal. Mind a folyamatos, mind a pulzáló fényhatás szignifikánsan csökkentette a M koncentrációt a plazmában, de a folyamatos fénybehatás nagyobb mértékben, összehasonlítva a pulzáló fénnnyel.

[Ref.: Az erős fényt alkalmazzák a téli depresszió kezelésére és a jet lag tünetek enyhítésére. Ezzel kapcsolatban felmerült a kérdés, hogy az erős fény nem károsítja-e a szemet. Ezért lenne megnyugtató, ha a dolgozatban említett előírások betartásával gyengébb fénnnyel is lehetne terápiás hatást elérni.]

M. Odorfer Magdolna dr.

Gastroenterológia

A dyspepsiák korszerű diagnosztikája. Holtmann, G., Goebell, H. (Abteilung für Gastroenterologie, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsklinikum der Universitätsgesamthochschule, Essen, Deutschland): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 461.

A dyspepsia hasi fájdalomkból és egyéb panaszokból (pl. étkezés utáni teltség- vagy nyomásérzés) álló tünetegyüttes. Felléphet akután, krónikusan (>3 hónap) vagy recidiváló módon. A nyugati államokban igen gyakori, prevalenciája 7–41%. A dyspepsiás betegek igen nagy, heterogén csoportot képeznek. Ezért fontos a diagnosztikus lépések és a kezelés megfelelő felépítése. A tanulmány összegzi a dyspepsiák különböző diagnosztikus és terápiás stratégiáit, azok előnyeit és hátrányait.

A dyspepsiás panaszok hátterében organikus eltérések az esetek kevesebb mint felében igazolhatók. Ezek közül leggyakoribb a pepticus ulcus és a reflux-oesophagitis, de gondolni kell malignomára is. A kivizsgálás elsődleges célja az organikus elváltozások kimutatása, amelyet oki terápia követhet. Amennyiben organikus eltérés nem igazolható, funkcionális zavarról beszélünk. A vezető klinikai tünetek alapján a funkcionális dys-

pepsiákon belül ulcus-, reflux-, illetve dysmotilitas-típusokat különböztetnek meg, de ezek szorosan nem határolhatók el egymástól. A dyspepsia és az irritabilis bélsyndroma közötti átfedés is a hasonló pathomechanizmusnak tulajdonítható: mindkét kór-képben gastrointestinalis motilitás- és érzészavar mutatható ki. A dyspepsiás tünetek hátterében állhat acut gastrointestinalis fertőzés, *Helicobacter pylori* (HP)-infekció, kóros vagus-működés, valamint a visceralis eredetű ingerek megváltozott központi idegrendszeri feldolgozása.

A diagnózis felállításának első és egyik legfontosabb lépése az anamnézis és a fizikális vizsgálat. Organikus eltérésre gyanús a beteg, ha bizonyos alarmírózó tünetek lépnek fel (pl. fogyás, éjszakai izzadás). Ilyen esetben sürgős és alapos kivizsgálás indokolt. Ha a panaszok már évek óta fennállnak és a fenti alarmírózó tünetek hiányoznak, elsősorban funkcionális betegség gyanúja merül fel. A következő lépés a felső gastrointestinalis tractus endoscopiás vizsgálata. A hasi ultrahang és a laboratóriumi vizsgálatok csupán járulékos információkat nyújtanak. 45 év feletti betegeknel a colontól kiinduló folyamat kizárása céljából colonoscopia vagy irrigoscopia is végzendő. A további speciális vizsgálatokra (tartós pH-mérés, motilitásvizsgálatok, H₂-kilégzési teszt) csak akkor kerül sor, ha az alkalmazott kezelés nem eredményez javulást. A dyspepsiák kivizsgálásában és kezelésében a tanulmány három különböző stratégiát ismertett lehetőségeként.

Az első az azonnali endoscopiás vizsgálat és az ezt követő oki kezelés, amennyiben organikus ok igazolható (pl. HP pozitív pepticus ulcerus esetén az eradication). Előnyei: 1. lehetővé teszi a mielőbb elkezdett célzott terápiát, 2. elkerülhető a szükségtelen gyógyszeres kezelés, 3. anyagilag kedvezőbb, 4. felmérések szerint a betegek is ezt az eljárást részesítik előnyben. Hátrányai: 1. gyakori a negatív lelet, 2. több az endoscopiás beavatkozás. Németországi adatok alapján ez a stratégia a leghatékonyabb és a leggazdaságosabb.

A második lehetőség a klinikai tünetekre alapozott, azonnali empirikus terápia. Ez refluxbetegség vagy pepticus ulcerus tünetei esetén antiszekretoros gyógyszerelést jelent, motilitás-

zavarban pedig prokinetikus kezelést. További vizsgálatokat csak eredménytelen kezelés esetén végeznek. Előnyei: 1. egyszerűbb, kevesebb diagnosztikus beavatkozással jár, 2. a betegek egy része ezt választaná. Hátrányai: 1. gyakran szükségtelenül hosszú tüneti kezelés, míg a háttérben álló ok ismeretlen marad, ezzel késlekedik az oki terápia, 2. elfedhet egy esetlegesen fennálló malignus betegséget, 3. az így kezelt betegek többségénél mégis endoscopia válik szükségessé, ezért többségük inkább a fent említett, azonnali endoscopiát részesíti előnyben.

A harmadik módszer a non-invasív HP-diagnosztika (13C-kilégzési teszt). A HP-infekció szoros összefüggésben áll a pepticus ulcerus kialakulásával és rizikófaktor a gyomorrák kifejlődésében is. Amennyiben a non-invasív HP-diagnosztika kizárja a fertőzést, nem valószínű pepticus ulcerus fennállása sem. Előnye, hogy azonosítható az ulcerus fokozottan hajlamos betegcsoport. Hátrányai: 1. az esetek többségében további vizsgálatok szükségessé válnak, 2. önmagában nem indokolja a HP-eradication kezelés megkezdését, 3. költségesebb, mint az endoscopiához kapcsolt ureáz-teszt.

Az USA-beli árakat alapul véve, az első két kivizsgálási és kezelési stratégia anyagi vonzata között nincs lényeges különbség. Figyelembe kell venni azt is, hogy adott esetben egy hatáskor, de „drágább” kivizsgálás és kezelés nemcsak a beteg életminőségét javítja, de másodlagosan további kiadásokat is megtakarít (pl. munkaerő-kiesés), így végső soron gazdaságosabb, mint egy látszólag olcsóbb eljárás.

Központ megoldást mutat be az a prospektív vizsgálat, amelyben minden 45 év feletti dyspepsiás betegnél endoscopiát végeztek, 45 év alatt viszont csak pozitív HP-szerológia vagy non-steroid gyulladáscsökkentő szedése esetén. Az organikus elváltozások mint okok valószínűsége ugyanis az életkorral nő. Így az endoscopiák száma 21%-kal csökkent, a malignomák mind felismerésre kerültek, a módszer sensitivitása a pepticus ulcerusra nézve pedig 97% volt.

A ma rendelkezésre álló adatok alapján az Amerikai Gastroenterológiai Társaság az első két stratégiát azonos értékűnek tartja. Németországban – a lényegesen alacsonyabb

endoscopiás költségek és a korai diagnosztika kedvező hatásai miatt – a korai endoscopiás vizsgálatot javasolják. Az itt tárgyalt eljárások mindenekelőtt az organikus eredetű dyspepsiák kezelését tűzik ki célul. Ezzel szemben a mai napig hiányoznak a klinikai rutinból a funkcionális zavarok diagnosztikai eljárásai, és a kezelési lehetőségek is – egyelőre – igen korlátozottak.

Farkas Rita dr.

Diszpepszia az öregkorban. Inicialis endoszkópia vagy empirikus terápia? Nordmann, A. és mtsai (Med. Universitätspoliklinik, Department Innere Medizin, Kantonsspital Basel, Abt. für Gastroenterologie, Inselspital Bern, Svájc): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 577.

Hat hónapnál hosszabb ideig tartó diszpepsiás panaszok a lakosság 38%-ában fordulnak elő, az évi incidencia mintegy 11,5%. Éppen ezért nem meglepő, hogy az általános orvosi praxisban vizsgált betegek 2–4%-ának diszpepsiás panaszai vannak. Idősebbek gyakrabban fordulnak orvoshoz, mint fiatalabbak, hiszen a 20–40 éveseknek csak mintegy ötöde szorul orvosi segítségre, amit azzal is lehetne magyarázni, hogy idősek gyakrabban sejtnek komoly prognózisú elváltozásokat, mint a fiatalok.

A panaszok alapján 4 típust lehet megkülönböztetni: ulcerus, dysmotilitási, reflux és nem specifikus altípus, melyeknek nem specifikus tüneteit táblázatban sorolják fel. Egy amerikai vizsgálat adatai szerint a 835 beteg 43%-át, csak a panaszok alapján, egyik csoportba sem tudták besorolni, jöllehet az egyes altípusok kritériumainak megfeleltek, amit más hasonló közlemények megerősítettek. Malignus folyamat prediktív értéke kerekén 103-nak bizonyult és 33%-ban az organikus elváltozásokat funkcionális panaszoknak értelmezték. Mindebből az derült ki, hogy a diszpepszia aetiologiai tisztázása az anamnesissel egymagában nem lehetséges. Példa erre egy 2253 beteget elemző vizsgálat, mely szerint 70 éven felüliek dysmotilitási panaszai mögött csak 17,5%-ban nem találtak szervi elváltozást, amivel szemben 30

éven aluliakban 80%-ban normális leletet kaptak.

Idős betegekben a diszpepsiás panaszok mögött mintegy 45%-ban valamilyen organikus elváltozás húzódik meg, melyek közül a leggyakoribb a következő; gastrooesophagealis reflux, oesophagitis, ulcus pepticum, rosszindulatú daganat, melyeknek gyakorisága 4–16%; a diszpepszia 37%-ban bizonyult funkcionálisnak. A gyomorrák incidenciája a 6. és 7. életévben a legnagyobb és a szűrővizsgálatokkal felfedezett eseteknek felében epigastriális nem specifikus panaszok mutatkoznak; éppen ezért nem lehet elég komolyan hangsúlyozni az endoszkópia fontosságát, amivel az 5 éves túlélés lényegesen megnyújtható, amint arra japán és brit vizsgálatok utalnak. A 40 éves feletti betegeknek 4%-ában találtak carcinomát, általában 55 éves életkor után, emellett praecancerosus elváltozások 19%-ban fordultak elő. Urgens endoszkópiával a korai gyomorrák 1%-os rátája 26%-ra volt növelhető, amivel párhuzamosan a kuratív gyomorresektiók aránya 20-ról 63%-ra emelkedik.

Ulcus duodeni 95%-ában és ulcus ventriculi több mint 80%-ában *Helicobacter pylori* található a gyomorbennében, amivel szemben a legtöbb neg. bakteriális lelet non-steroid antirheumaticumok szedésével kapcsolatos. *H. pylori* infekció a gyomorrák kockázatát 3,8-szorosára képes növelni, sőt egy 15 éves vizsgálati periódusban 8,7-szeres rizikót találtak, melyhez hasonló ráta nikotinabúzus, human papillomavírus-infekció vagy hepatitis vírusfertőzés után fordul elő. Mi lehet az oka, hogy ulcus duodeniben a *H. pylori* infekció ellenére a malignomazizáció lényegesen alacsonyabb? Feltehetően protektív faktorok játszanak közre, többek között a gyomornedv ascorbinsavtartalma, ami a *H. pylori* cancerogen hatását ellensúlyozza. *H. pylori*-ellenes antitestek 20 évesekben ritkán mutathatók ki, amivel szemben 50 évesnél idősebbekben 50%-ban fordulnak elő. Mindezek ellenére nincs közvetlen bizonyíték *H. pylori* infekció és diszpepszia között, ulcus pepticum nélkül. Sőt, eddigi tapasztalatok szerint nem bizonyított a baktérium eradikáció kedvező hatása sem, ezért a prevencióban nincs alapja az ilyen kezelésnek.

A következő fejezet a gyomorrák korai diagnosztikájával és a várható élettartammal foglalkozik jól ismert statisztikai adatok alapján, melyek eléggé ismertek. Tulajdonképpen arról van szó, hogy az urgens gastroscopia mennyivel eredményesebb, mint az empirikus kezelés, még akkor is, ha ezeknek a költségeit hasonlítják össze. Az átlagos élettartam lényegesen hosszabb, ha a vizsgálatot azonnal elvégzik, mint két, v. 12 hónappal később, amivel a 70–79 évesek műtéti rizikóját el lehet kerülni. Viszont akkor, ha az idős betegek megélik az első 30 postoperatív napot, már nincs különbség az életkorban. Egy 1995-ben közzétett japán vizsgálat szerint a 70 éves feletiek túlélése lényegesen meghosszabbodott, ami ismételt hangsúlyozza a korai endoszkópia fontosságát a magas életkorban és semmiképpen nem ad alapot terápiás nihilizmusra.

A korai endoszkópiával organikus elváltozás korán kideríthető, ami az orvost és a beteget is megnyugtatja; költsége azonos, sőt talán olcsóbb is, mint az empirikus terápiáé, hiszen főlegessé teszi a gyógyszeres kezelést; alkalmas eljárás *H. pylori* kimutatására, ezzel kapcsolatos eradikációra, nem számítva a csökkenő ulcus recidívát. Az eljárás alkalmas malignus elváltozások kiderítésére, ami megalapozza a potenciálisan kuratív reszekciót, ezzel együtt a betegek életkilátásai is javulnak. Az empirikus kezelés tulajdonképpen csak funkcionális diszpepszia esetében hatásos, a beteget nem terheli, kikapcsolja az endoszkópiás szövődményt (mortalitás 0,1%, nagyobb szövődmény 0,2%, minden endoszkópiára vonatkoztatva) és lényegesen nem nyújtja meg az élettartamot. Hogy aztán egyéb stratégia, mint pl. a ^{13}C -urea légzési vizsgálat éppolyan hatásos, amellet olcsóbb is, arra csak randomizált prospektív vizsgálatok adhatnak választ. Addig viszont minden időskori diszpepszia diagnosztikájához feltétlenül hozzátartozik az endoszkópia.

Bán András dr.

Acute pancreatitis. Mergener, K., Bailie, J. (Division of Gastroenterology, Dept. of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA): BMJ, 1998, 316, 44.

A szerzők a „Fortnightly review” rovatban az akut pancreatitis klinikumának mai állását tekintik át. A betegséget a következő módon definiálják: az akut pancreatitis a hasnyálmirigy olyan heveny gyulladásos folyamata, amely befogja a peripancreaticus szöveteket vagy távoli szerveket, illetve mindkettőt. Felléphet izolált eseményként vagy időben elkülönülő epizódok formájában, az epizód végén a szövetek integritása azonban mindig helyreáll. Az idült pancreatitistól a folyamatos gyulladás, irreverzibilis strukturális elváltozások és a permanens exocrin és endocrin funkcióáramlás hiánya különbözteti el. Klinikai eszközökkel nem könnyű ezek között azonnal különbséget tenni.

A betegség leggyakoribb osztályozása az enyhe és a súlyos formát különbözteti meg. Utóbbit szervkomplikációk vagy helyi szövődmények (necrosis, pseudocysta, fistula) jellemzik.

Az akut pancreatitis korai szakaszában a parenchymában intersitialis oedema, a peripancreaticus zsírszövetben necrosis alakul ki. A betegség a mirigyszövet és a környező zsír koagulációjával folytatódik: ezt nevezzük necrotizáló pancreatitistnek. – A betegség központi történése a pancreasenzimek korai aktiválódása. Ha a trypsin aktívvá válik, az további enzimfajtaikat (kallikrein, phospholipase A2, elastase) aktivált. Ez a pancreas önmegsejtődéséhez és systemás hatásokhoz, keringő enzimek vasodilatator, kapilláris permeabilitást fokozó és DIC-keltő hatásaihoz vezet. Kiterjedt kutatás ellenére sem tudjuk, mi vezet a pancreas előenzimjeinek korai aktiválódásához. Az bizonyos, hogy a pancreaszvezeték elzáródása, toxinok, venomok és az ischaemia ezt elősegíti. Ha a folyamat beindul, nincs módunk abba beleavatkozni és leállítani. A pancreasfunkciót leállítani hivatott kezelés (glucagon, somatostatin, anticholinerg szerek) nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Egy friss európai vizsgálat szerint az ERCP vizsgálat pancreatitis veszélyét gabaxate mesilate infúziója csökkenti.

Epeútkövesség és túlzott alkoholfogyasztás az akut pancreatitis esetek kb. 80%-áért felelős. A maradék 20% gyógyszer indukálta, traumás, hypercalcaemiás, hyperlipidaemiás, illetve

fejlődési rendellenesség, valamint infectio talaján alakul ki annak familiárisnak tartott és idopathiának minősített esetek is. Igen fontos lenne a kiváltó ok ismerete minden esetben, hiszen ennek birtokában lehet az ok hatását felfüggeszteni és az ismétlődést megakadályozni. ERCP ezért a recurráló acut pancreatitisek esetén ajánlott vizsgálati forma (impaktált vezeték, microlithiasis, fejlődési rendellenesség lehetősége). A felső hasi regio keresztmetszeti vizsgálata (ultrahang, CT, MRI) segíthetnek a kiváltó ok kimutatásában.

Az acut pancreatitis klinikai jellemzője állandó, kínzó epigastriális fájdalom. Általában nehezen lokalizálható, fekvő helyzetben rosszabb és az esetek felében a hátra sugárzik. A hirtelen kezdődő fájdalom fél-egy órán belül fokozódik, majd ezen a szinten marad órákon-napokon át. A nyomásérzékenység igen kifejezett, de a szerv retroperitonealis elhelyezkedésének megfelelően peritonealis tünetek nem kifejezettek. A differenciálásban perforatio és acut érelzáródás merül fel. A legtöbb beteg hány, ami a gyomorbennék folyamatos leszívását teszi szükségessé. A hányás és a folyadék gyors vesztese a „harmadik tér”-be az intravasculáris folyadékmennyiség gyors csökkenéséhez vezet, ezért a beteg vizeletmennyiségét ismerni kell, s a kiszáradást jelentős infúziómennyiséggel kell pótolni. Mérsékelt láz a fertőzés evidenciája nélkül nem indokol antibiotikus kezelést, de a beteget systemás fertőzés lehetősége miatt folyamatosan vizsgálni kell. A hasi distensio általános. A retroperitonealis térbe történő folyadékvesztés (ami az agresszív pancreasenzimek felhígítását célozza) a hasüreg tartalmát előrenyomja. Ez, valamint a gázzal-folyadékkal telt, tágult, paralyticus bélkacsok a has feszülését okozzák. Ezt növeli a fájdalomcsillapítók mellékhatása. Retroperitonealis vérzésre utal a Cullen-jel (periumbilicalis) és a Grey-Turner-jel (hasfali elszíneződés). Légzészavarok gyakoriak, a hypoventilációt a rekesz felett kialakuló folyadékgyülem, valamint atelectasia rontja. A legsúlyosabb légzőszerzi komplikáció, a felnőttkori distressz szindróma szerencsére ritka, de ha kialakul, általában fatális kimenetelű. A zsírszövet elszappanosodása miatti hypocalcaemia általános, de tetania

ritkán lép fel. Rossz prognózist jelez, korrekciója (valamint a hypalbuminaemia kezelése) fontos.

A gyakorlat szempontjából a legfontosabb a serum amylase aktivitás meghatározása. Kórosan magas érték már egy órán belül mérhető. Érzékenysége azonban alacsony (70%), kismértékű emelkedése és a pancreatitis komplex értékelésének hiánya tévedéshez vezethet. Kis molekulája a glomerulusokban átfiltrálódik, ezért abnormálisan magas szérumszint csak rövid ideig áll fenn. A lipase specifikusabb, ezért célszerűbb ezt meghatározni ott, ahol a gyorseszt hozzáférhető. A két enzim együttes meghatározása 90–95% sensitivitást és specificitást ad. Háromperces trypsinogen-2 vizelet tesztcsík kidolgozása most van folyamatban. A biliaris és az alkoholos pancreatitis differenciálása meghatározhatja a tennivalókat. Mérsékelt hyperbilirubinaemia nem döntő. Az ALAT 80 IU feletti értéke igen specifikus epeköves pancreatitise, de érzékenysége csak 50%-os. Ultrahang, amely a közös epevezeték kövességének kimutatásában az első vonalban szerepel, a pancreatitiseben gyakori meteorismus miatt behatárolt értékű. Ezért az epeköves-alkoholos pancreatitisek differenciálásában az említett biokémiai paraméterek + ultrahang kombinációja a leghasználatosabb és 98% diagnosztikus pontosságot eredményez. CT a leghasznosabb középsúlyos és súlyos acut pancreatitiseben. Kimutatja a necrosist, pseudocysta és hasi folyadékgyülem kialakulását. Azonban nem minden pancreatitiseben beteg igényel CT-t. Első eszközként kétségek esetén alkalmazandó, egyébként inkább tartósan rossz klinikai állapot esetén javasolt.

A heveny pancreatitis lehetőleg intenzív osztályra való. A beteg kockázatának megítéléséhez több standardizált rendszert fejlesztettek ki. A legelterjedtebb a Ranson-kritériumok alkalmazása (kor, fvszám, cukor, LDH, ASAT a gyulladásos folyamat súlyosságának megítéléséhez, illetve 48 óra múlva Htk, KN, calcium, pO₂, bázisvesztés, folyadékvesztés a keringő enzimek és toxinok systemás hatásának megítéléséhez). 3 feletti Ranson-jel meglete súlyos pancreatitist jelez, a jelek szaporodása a mortalitás növekedésével párhuzamos. A Ranson (és más rendszerek, pl.

Glasgow) határa az, hogy értékeléséhez 48 órát kell várni. Az APACHE II rendszer gyorsabb megítélést tesz lehetővé, de alkalmazása bizonytalanabb.

A beteg az első időben táplálékot szájon át ne vegyen magához. A prerenalis azotaemia kivédéséhez nagy mennyiségű folyadék infúziója elsőrendű fontosságú. A koplalást a paralyticus ileus oldódásáig célszerű folytatni. Ha ez egy hétnél tovább tart, vagy a beteg hány, étkezésre fájdalmakat panaszol, enteralis vagy parenteralis táplálást kell bevezetni. A kalóriabevitel túlzott késleltetése a gyógyulást hátráltatja s ha sebészi beavatkozás szükséges, annak kilátásait rontja. A Treitz-szalag alá vezetett nasoenteralis szondán át történő mesterséges táplálás a legjobb hatású. A fájdalom gyakran kábítószer adását teszi szükségessé. A morfin Oddi-sphincter görcsöt okozó hatása miatt inkább pethidin javasolt. Adagolása óvatosságot igényel, mert aktív metabolitja, a normeperidin felhalmozódása toxikus. Antibiotikum adagolását illetően azt lehet tanácsolni, hogy súlyos pancreatitis esetén a septicus szövödmények megelőzése céljából adjunk antibiotikumot, egyébként nem szükséges. A lehetséges kiváltó noxától (alkohol, gyógyszerek stb.) való eltiltás evidens. Hyperlipidaemiát kezelni kell. ERCP és az általa végzett beavatkozások biliaris pancreatitis esetén indikáltak. Epekövesség esetén a froid stádiumban cholecystectomy szükséges.

A heveny pancreatitis leggyakoribb systemás szövödményei a shock, veseelégtelenség és a légzészavarok. Lokálisan pancreas necrosis (steril vagy fertőzött), pseudocysta és fistula kialakulása. Kontrasztos CT-vizsgálat során a halmozás hiánya hypoperfusio, esetleg necrosis kifejlődésének jele. Ha necrosis van, de a beteg javul, konzervatív kezelés elégséges. Romló állapotú betegnél aspirációs tübiopsziát kell végezni (Gram-festés és tenyésztés céljából). Fertőzött necrosisnál sebészi necrectomia szükséges. A pseudocysta hámbélés nélküli folyadékgyülem, amely 4 héten túl perzisztál. Drainage mérlegelendő, ha a cysta mérete az 5–6 cm-t meghaladja, fájdalmat, illetve gyomorürülési zavart tart fenn. Infekció, ill. vérzés beavatkozást indikál. A sebészi, percutan és endoszkópos drainage mód-

szereket az irodalom nem hasonlította össze kellőképpen. Nagy gynomorközeli pseudocysták endoszkópos cystogastrotomia és cystoenterostomia útján jó eredménnyel szüntethetők meg. Pancreas fistula a mirigy vezetékének megrepedése útján keletkezik, ascites, ill. mellkasi folyadékgyülem jelezheti. Belső fistulák a colonnal, vékonybelekkel, az epeutakkal teremthetnek kapcsolatot, de a bőr felé is kitörhetnek. Fistulographia általában a külső fistulákhoz elégséges, a belsőket ERP-vel lehet kimutatni. Megoldásuk sebészi.

A heveny betegség lezajlása után a beteg utánkövetését célszerű megtervezni, melynek során a maradványtünetek tisztázhatók s a késői komplikációkat felfedezhetjük. A zsírfogyasztás megszorítása, alkohol absztinencia célszerű. Tartós fájdalom esetén komplikációra kell gondolni, s azt aktívan keresni. Étvágytalanság és a testsúlynövekedés elmaradása ugyancsak szövődményre figyelmeztethet. (31 hivatkozott irodalom.)

[Ref.: Az összefoglaló hasznos, de kevés újat és ismeretlent tartalmaz. Arra azonban mindenképpen felhívja a figyelmet, hogy az akut pancreatitis a „szokványos” gyulladásos megbetegedéseknél komplikáltabb, összetettebb kórkép, amelynek vizsgálata és kezelése számtalan buktatóval járhat. Ezért legcélszerűbben a mirigy élettanában, kórtanában és klinikumában jártas, a vizsgálatokra és a szükséges kezelésre felkészült munkahely kompetenciakörébe tartozik.]

Mádi-Szabó László dr.

Dietetika

Az étrendi zsír inverz kapcsolata az ischaemiás stroke kialakulásával férfiaknál. Gillman, M. W., Cupples, L. A., Millen, B. E. és mtsai (Dept. of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, 126 Brookline Ave, Suite 200, Boston, MA 02215, USA): JAMA, 1997, 278, 2145.

Japánban a nyolcvanas években végzett két vizsgálat során is azt tapasztalták, hogy a zsírbevitel növelése kapcsolódott a cerebrovascularis mortalitás csökkenéséhez. Hasonló ered-

ményt kaptak a Hawaiiiban élő japánoknál is. Nem volt azonban adat arra vonatkozóan, hogy ugyanez a jelenség megfigyelhető-e a nyugati populációnál. Ezért a Framingham Heart Study 1966–1969 közötti szakaszában választottak ki egy 45–65 éves férfiakból álló csoportot, akiket 20 évig követtek. Összesen 832 személy adata volt értékelhető. A tanulmány indításakor egyszeri 24 órás étrendi visszakerdeezést (dietary recall) végeztek, amelyhez az egyes háztartásokban regisztrálták az adag nagyságát. Ennek alapján számították a makrotápanyagok mennyiségét. A mikrotápanyagokat nem vették figyelembe. A vizsgáltak átlagos energiabevitel 10 975 kJ volt, ennek 39%-a származott zsírból éspedig 15%-a telített, 16%-a egyszerűen telítetlen és 5%-a többszörösen telítetlen zsírsavakból. A zsírbevitelt quintilekre, azaz öt csoportra bontották. A vizsgálatba bevontakat időszakonként ellenőrizték, illetve regisztrálták a kórházba kerüléseket és természetesen a diagnózisokat. Így analizálni tudták a stroke kumulatív incidenciáját, illetve ennek viszonylagos kockázatát a teljes követési időre vonatkoztatva. Kiderült, hogy az ischaemiás stroke kockázata csökkent az összes zsírbevitel növekvő quintilével (a sorrend logaritmusának trendjénél $P = 0,008$), ugyanígy a telített zsírsav bevitelénél is ($P = 0,002$), valamint az egyszerűen telítetlen zsírsav vonatkozásában ($P = 0,008$), de nem a többszörösen telítetlen zsírsavaknál ($P = 0,33$). A korra és energiabevitelre korrigált relatív kockázat minden 3%-nyi összes zsírból származó energianövekedésre 0,85 volt (95%-os konfidencia intervallum KI, 0,78–0,94), 1%-os telített zsírsav emelkedésre 0,91 (95% KI 0,85–0,98), 1% egyszerűen telítetlen zsírsavnál 0,89 (95% KI 0,83–0,96). A dohányzás, a testtömeg-index, a glukóz-intolerancia, a vérnyomás, az összkoleszterin szintje, a testmozgás intenzitása, a gyümölcs, a zöldség és az alkohol fogyasztása szerinti korrekció az eredményeket érdemben nem módosította.

A folyóirat ugyanezen számában R. Sherwin és T. R. Price tollából szerkesztőségi kommentár is megjelent (2185–2186. oldal). Hansúlyozták, hogy bár a cikk szerint a szérum koleszterinszintje nem része a stroke

kóroki láncolatának, mégis klinikai tapasztalatok arra utalnak, hogy a koleszterinszint mérséklése csökkenti a stroke (főleg az ischaemiás stroke) kockázatát. Fontos eredmény az egyszerűen telítetlen zsírsavak kedvező hatása, amely aláhúzza az ilyen zsírsavakban bővelkedő mediterrán étrend jelentőségét a stroke vonatkozásában is. Kétségtelen, hogy ezeket a következtetéseket más vizsgálóknak is meg kell erősíteniük és állatkísérletekben szükséges tisztázni a hatásmechanizmust. Ezek az adatok aláhúzzák a szélsőséges étrendi javaslatok (kevesebb mint 10 energia% zsír) helytelenségét. A táplálkozási ajánlásokban inkább a telített zsírsavak bevitelének mérséklését kell előtérbe helyezni, de a még bizonytalan és nem teljes adatok alapján nem lehet általános információkat adni.

Bíró György dr.

A nátrium megvonásának hatása a vérnyomásra. Graudal, N. A., Galløe, A. M., Garred, P. (Department of Clinical Immunology, Rigshospitalet, 20 Tagensvej, DK-2200 Copenhagen): JAMA, 1998, 279, 1383.

A szerzők a MEDLINE anyagában fellelhető angol nyelvű cikkek alapján, az 1986–1997 évekre vonatkozóan végeztek metaanalízist. A kiválasztott és feldolgozott munkák közül 58 a hipertóniásokra, 56 a normotóniásokra vonatkozott. A vizsgálatok nem mindenben azonos elvek alapján épültek fel. 96 tanulmányban a szisztolés, 93-ban a diasztolés vérnyomás adatait regisztrálták, 5-ben mindkettőt és 16 esetben a középértéket. Meghatározták a renint 53, az aldosteront 38, a noradrenalin 29, az adrenalin 10 vizsgálat során. A szérumlipideket viszonylag kevés alkalommal mérték: a koleszterin 19, a HDL-koleszterin 15, a LDL-koleszterin 13, a triglicerid 14 vizsgálatnál szerepelt a regisztrált paraméterek között, a megfigyelt személyek száma 514–653 között mozgott. A meglehetősen heterogén anyag feldolgozásánál a szerzők nagy gondot fordítottak a korrekt statisztikai értékelési módszerekre, amelyeket részletesen ismertetnek. A nátrium-bevitelt a vizelettel 24 óra alatt ürített nátrium mennyisége alapján értékelték.

Fontos tényként állapították meg a szerzők, hogy a randomizált vizsgálatok bázisán meghatározott vérnyomáscsökkenés, amely a nátriumbevitelének megszorítása miatt következett be, 1985 óta állandónak tűnik, tehát a különböző tanulmányoknál az eredmények konzisztensek. 160 mmol/24 h nátrium-redukció 7 nap után átlagosan 1,2 Hgmm-rel mérsékli a szisztolés és 0,3 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást normotenzív egyedeknél. Véleményük szerint ez a szerény mérték nem indokolja azt, hogy a nátrium bevitelének csökkentését általánosan javasolják. (100 mmol Na = 2,3 g Na. Ref.)

Hipertóniásoknál átlagosan 118 mmol/24 h nátrium-megszorítás 28 nap alatt a vérnyomást 3,9, illetve 1,9 Hgmm-rel csökkenti, ezért a magas vérnyomás kezelésének kiegészítéseként használható. A vizsgálatok csekély száma miatt nem tisztázható, hogy 4 hétnél hosszabb ideig alkalmazott >100 mmol/24 h nátrium-megszorításnak nagyobb hatása van-e vagy sem.

A redukált nátriumbevitel megemeli a renin és az aldosteron szintjét a 12 hetes időtartamig végzett vizsgálatok eredményei szerint és a noradrenalin szintjét az ennél rövidebb megfigyelések során. Az adrenalin koncentrációja változatlan.

A nátriumbevitel mérséklése egyben a testtömeg csökkenését is eredményezi, feltehetően a folyadékgyengesúly megváltozása miatt. Ugyanakkor kismértékű kedvezőtlen változások figyelhetők meg a lipidprofilnál, főként az összes és a LDL-koleszterin szintjének emelkedése, a HDL-koleszterin és a triglicerid szintjének változatlansága mellett. Mindezek a hemokoncentráció eltolódásának következményei lehetnek, de – elsősorban a LDL-koleszterin esetében – más tényezők is közrejátszhatnak. Ugyanakkor a hemokoncentráció módosulása elfedheti a HDL-koleszterin esetleges veszélyes csökkenését. Nem tisztázható a rövid időtartamú (7 nap) és csekély számú vizsgálat alapján, hogy a lipidprofil változása másodlagos-e, vagy a hemokoncentráció változása önmagában is kockázati tényezőt jelent-e. Az eddigi adatok szerint nem világos az sem, hogy a hormonális és a lipidprofil válto-

zásoknak van-e klinikai jelentőségük, illetve ezek a változások megmaradnak-e a nátriumbevitel tartós megszorításánál is.

Nem kétséges, hogy az ellentmondások feloldását olyan hosszú időtartamú megfigyelések képezhetik, amelyek során a nátriumbevitel csökkentésének következményeit olyan szilárd végpontokon mérik le, mint a stroke, az akut myocardialis infarctus, illetve a túlélés.

[Ref.: Sajnos a cikk nem tér ki arra, hogy a nátrium bevitelének mérséklése gyakorlatilag egészséges egyéknél milyen jelentőséggel bír az esetleges későbbi hipertónia megelőzésében, illetve a normotenzio fenntartásában. Ez sokkal fontosabb kérdés, mint az, hogy az egyébként is normális vérnyomást milyen mértékben csökkenti a nátrium megszorítása.]

Bíró György dr.

Fül-orr-gégebetegségek

Hallásvesztés gyakorisága 6–19 éves gyermekek között. Niskar, A. S. és mtsai (National Center of Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention 4770 Buford Hwy NE, MS F46, Atlanta, GA 30341–3724, USA): JAMA, 1998, 279, 1071.

A gyermekkori nagyothallás igen nagy hátrányt okoz. A hypacusis hatással van a nyelv és a beszéd kialakulására, a kommunikációra, valamint a viselkedésmódra is.

1988 és 1994 között 6166 gyermeket és fiatalot (életkor 6–19 év) vizsgáltak audiometriás szűrővizsgálattal. A mérések frekvenciatartománya 0,5–8 kHz volt. A nagyothallás küszöbét 16 dB-ben határozták meg, mind a magas, mind a mély frekvenciákon. 16 dB-nél nagyobb értéket 14,9%-ban találtak. A mély frekvenciákon a nagyothallás 7,1%, a magas hangok tartományában 12,7% volt.

A felmérés szerint az Amerikai Egyesült Államokban a gyermekek 14,9%-ánál áll fenn az egyik vagy mindkét fülön nagyothallás. Az eredmény alapján az audiometriás szűrővizsgálatok további folytatása szükséges.

[Ref.: Ribári Ottó professzorral, az Országos Fül-orr-gégészeti Intézet igazgatójával 1995-ben végzett közös felmérésünk és publikációnk alapján a 30 dB küszöbértéket figyelembe véve hazánkban a nagyothallás 6–14 év között 0,7% (Scandinavian Audiology, 1997, 26, Suppl. 45, 55.)]

Farkas Zsolt dr.

A Ménière-betegség diagnózisa és kezelése. Saeed, S. R. (University Dept. of Otolaryngology – Head and Neck Surgery, Manchester Royal Infirmary, Manchester M 13 9 WL, Anglia): BMJ, 1998, 316, 368.

1861-ben Prosper Ménière írta le a később róla elnevezett belsőfül-betegséget, mely rohamokban jelentkező szédüléssel, fülzúgással, és halláscsökkenéssel jár. 1938-ban Hallpike és Cairns leírta a betegség patológiai alapját, a belső fül hydropsát, de a betegség pontos etiológiája azóta sem tisztázott. Ez a tény, valamint a körlefolysis eltérő volta és a placebo jó hatása a felelős a kezelésben található ellentmondásokért. A szerző a Medline-ban megjelent nagyszámú irodalmat áttekintve összegezi a betegség konzervatív és sebészi kezelését. Áttekinti a patogenezisről, a terápiás lehetőségekről és a sebészi kezelés különböző módosulatairól szóló közleményeket.

A Ménière-betegség etiológiája multifaktoriális, de ezek a tényezők egymással összefüggőek, és a betegség kialakulásának mikéntje még ma is ismeretlen. Az endolympha-tér hydropsa és tágulása felelős a fülészeti és a szisztémás tünetekért, és ez a patológiai jelenség mindig megtalálható. A diagnózis a klinikai jeleken és audiometrián alapul, természetesen a másodlagos endolympha hydrops és kisagy-híd szögleti térszűkítő folyamat kizárása után. A relapszusokkal és remissziókkal jellemezhető lefolyás, az ismeretlen etiológia és a placebo jó hatása sokféle terápiás kísérletre adott alkalmat. A betegek háromnegyede jól reagál a kezelésre és sokáig tünetmentes marad. A többieknek szóba jön a sebészeti segítség a szédülés csökkentésére. A kétoldali Ménière-betegség nagy terápiás kihívást jelent. A betegség elsősorban fehér ember be-

tegsége, Nagy-Britanniában a populáció 0,1%-át érinti, férfiakat, nőket egyaránt. Leggyakoribb 20–50 életév között. Hosszú utánkövetéskor a kétoldali betegség incidenciája 40% fölé emelkedik.

A betegség pontos etiológiája ismeretlen, a számtalan teória ellenére a betegség valószínűleg multifaktoriális. Anatómiai ok lehet a kevésbé pneumatizált mastoid és az aquaeductus vestibuli hipopláziája. Genetikai hajlam feltételezhető, mivel egyes esetekben családi halmozódást észleltek. Immunológiai ok: a saccus endolymphaticus ozmotikusan és immunológiailag aktív. A saccusban lerakódó immunkomplexek felvetik immunbetegség lehetőségét. Neurotrop vírusok szerepét is feltételezik: herpes simplex I., II., Epstein-Barr CMV.

Vascularis ok szerepe felmerül, a migrénnel való hasonlóságot maga Ménièrere vetette fel először. Metabolikus ok: az endolympha káliumban gazdag hiperozmoláris folyadék és a betegségben a nátrium-kálium ATP-áz enzimnek is lehet szerepe. Az endolympha-zsákban lévő glukoproteinek és glukozaminoglikánok szabályozzák a folyadék mennyiségét. Pszichológiai okok: Ménière-betegségben gyakrabban fordul elő neurózis, pszichoszomatikus személyiségzavar. (Ref.: *Lehet, hogy a rohamokban jelentkező, nem jól befolyásolható, ismeretlen eredetű betegség hatására alakulnak ki reaktív módon a pszichés tünetek.*)

A betegség három szakaszra osztható.

1. stádium: a korai szakaszban a fő tünet a szédülés, mely forgó jellegű, hányingerrel, hányással jár. Sápadság lehet, eszméletvesztés nincs. A roham időtartama 20 perc–néhány óra. A rohamok között a hallás normális és a beteg vizsgálati leletei jók.

2. stádium: a hallásromlás állandósul, de a hallás fluktuál. Az idegi hallásromlás a mély hangoknál kifejezettebb. A rohamok erőssége elérte a maximumot és mintha a súlyossága csökkenne. A remisszió ideje pár hónap.

3. stádium: a hallás már nem fluktuál, folyamatosan romlik, a szédüléssel rohamok lassan eltűnnek, de a beteg járása bizonytalan, különösen sötétben.

A diagnózis a beteg panaszain és audiometrián alapul. Mivel a betegek

egy része nem jól mondja el a panaszait, sok kérdés tisztázására van szükség, hogy kizárjuk a szédülés egyéb okait. Ezeket az okokat a szerző táblázatban sorolja fel. A diagnózisban nagy segítséget nyújt az electrocochleographia és a glicerin dehidrációs teszt. Glicerin itatás után a hallás javul. Az electrocochleogram karakterisztikus görbét ad, de a korai és a nagyon késői stádiumban negatív is lehet.

A Ménière-betegség kezelése jelenleg empirikus alapokon nyugszik. Ennek négy oka van:

1. ismeretlen az etiológia,
2. a placebo nagyon jó hatású,
3. a lefolyása remittáló,
4. a szédülés néhány éven belül megszűnik a betegek 70%-ában.

Ennek ellenére, számos konzervatív és sebészi eljárás segíti az orvost abban, hogy a beteget a szédüléssel rohamtól megpróbálja megvédeni.

A konzervatív kezelés különösen 3 esetben nagyon jó hatású. Akut rohamban a vestibularis agytörzs rendszer nyugtatásával a roham intenzitását lehet csökkenteni. A Stugeron, Pipolphen, Seduxen jó hatású. A prochlorperazin tartós adása az extirpyramidalis mellékhatások miatt megfontolandó. Fenntartó kezelésként a sómentes diéta, a vízajtók adása jó hatású, ill. az értágító szerek hatnak a stria vascularisra és a hydropsot gátolják. A betahistin (Betaserc) jó hatásáról számos közlemény tesz említést, ez a gyógyszer rövid ideig mind a szédülést, mind a fülzúgást, mind a hallást is javítja. A Stugeron és a Propranolol is jó hatású (utóbb különösen akkor, ha az anamnézisben migrén szerepel). Egyes közlemények a kortikoszteroidok jó hatásáról számolnak be.

Ablációs terápia: az aminoglikozidok ototoxikus hatása régóta ismert. Jó hatású lehet akkor, ha a sebészeti megoldások nem jönnek szóba, pl. kétoldali Ménière-betegség esetén. A szerző azonban figyelmeztet, hogy a cochleára gyakorolt toxicitását figyelembe kell venni. Az intratympanalisan adott ototoxikus szerekek, például a Gentamycinnek igen szigorúak az indikációi. Mégis ígéretesek az eredmények, a szédüléssel rohamok gyakoriságát 90%-kal csökkenti.

A sebészeti kezelések két részre oszthatók aszerint, hogy a hallást ká-

rosítják-e vagy sem. Az egyes eljárások megítélésében az egyes fül-szek között nagy a különbség. A saccus endolymphaticus műtétét Portmann írta le 1927-ben. Annak ellenére, hogy a műtét pontos hatásmechanizmusát nem ismerjük, mégis elég széles körben elterjedt. Moffat adatai szerint a szédüléssel roham a betegek 81%-ában megszűnik és a hallás is javul. Más adatok is hasonlóak, ezért a saccotomia a leginkább elterjedt eljárás azokban a Ménière-betegségben szenvedő betegekben, akiken még használható hallás mérhető.

Vestibularis neurectomia során a beteg agytörzsét funkcionálisan elválasztják a beteg labirinthtól úgy, hogy a hallást megkímélik. A műtét jó hatású, de számolni kell a hátsó scalát megnyitó műtét kockázataival.

A labyrinthectomia akkor jön szóba, ha a betegnek már nincs használható hallása. A műtét teljes, végleges süketességgel jár. Amennyiben az ellenoldalon is kialakul később Ménière-betegség, a beteg teljesen süketté válhat. A célravezető műtéti technika a hallásmegőrző technika, még akkor is, ha a hallásromlás nagyon nagyfokú és alig van használható hallás.

Cochlearis implantáció: az utóbbi évtizedekben kialakult eljárás a teljesen süket betegek hallásrehabilitációjára. A kétoldali Ménière-betegség miatt teljesen megsüketült betegnek nagyobb hátrány a használható hallásmaradvány hiánya, mint az esetleg megmaradt enyhe szédüléssel rohamok. A kétoldali, végállapotú Ménière-betegség cochlearis implantáció indikációja lehet. A sebészeti beavatkozásra az a beteg alkalmas, aki nem reagál a gyógyszeres kezelésre. A sebészeti beavatkozások közül a saccotomia legyen az első lépés, majd – ha a szédülés megmarad – a vestibularis neurectomia. A neurootológiában járatlan sebész inkább a vestibularis neurectomiát vagy a labyrinthectomiát választja. Intermedier megoldásként jöhet szóba az aminoglikozidok adása.

135 évvel a betegség leírása után még mindig vannak ellentmondások a Ménière-betegséggel kapcsolatban. Az etiológia és a patogenezis tisztázatlan, a betegség lefolyása szélsőséges, a kezelés empirikus. Ennek ellenére a betegek többsége a kezelés-

sel elégedett és a kellemetlen és nehezen viselhető betegség tünetei jól kezelhetők.

Szirmai Ágnes dr.

Szülészet és nőgyógyászat

Magzat-magzat transzfúziós szindrómával szövődött koraszülött ikrek koponya szonográfiai leletei. Denbow, M. L. és mtsai (Centre for Fetal Care, Institute of Obstetrics and Gynaecology, Royal Postgraduate Medical School, Goldhawk Road, London, Anglia): *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1998, 178, 479.

Szerzők intézetében 3 év alatt 17 iker-iker transzfúziós szindrómát észleltek. Ultrahanggal kórismézték a monochorialis egyik magzat oligohydramnionját (a legnagyobb üres magzatvíztasak méhfalra merőleges átmérője ≤ 1 cm) és a másiknak polyhydramnionját becsült súlykülönbséggel vagy anélkül. A 34 ikerújszülött közül 31 fejét, illetve agyát 48 órán belül vizsgálták ultrahanggal. A magzat-magzat transzfúziót átlagosan a 25. (17–29.) héten kórismézték és a magzatok a 30. (25–35.) héten jöttek világra. Mindegyik terhességben átlag 2 (1–7) amnion redukciót végeztek 2,8 (0,9–6,0) liter magzatvíz lebocsátással. Mindegyik magzatot császármetszéssel hozták világra. A donorok átlagos születési súlya 1040 (482–1845) g és a recipienseké 1260 (720–2245) g volt. Három újszülött a szonográfiai vizsgálat előtt meghalt. A 31 koponya szonográfiai vizsgálat alapján a világrajövetel előtti neurológiai inzultus 11 (35%) újszülöttben volt megállapítható. Hét (23%) esetben kevésbé volt valószínű a születés előtti agyi inzultus (kamrai vérzés vagy periventricularis kiöblösödés). Az abnormalitások teljes száma 18 (58%).

Az agyi infarctus motoros deficit kockázatával jár. A kis subependimalis pseudoysták és a kisfokú kamratágulat, amit jelen vizsgálatok során a legtöbb érintett újszülöttben láttak, a koraszülöttekben nem ritkák és nem vezetnek idegfejlődési zavarhoz. A heveny ikrek közti transzfúzió hypotensiót és agyi ischaemiát okoz a donorban. A magzat-magzat transzfúziós szindrómát jellemzi a felszínes

anastomosisok szegénysége, sejtetve, hogy a nagy kétoldali arterioarterialis vagy venovenosus anastomosisok az ép monochorialis ikrekben megakadályozzák a hemodinamiai egyensúlyzavart és így a magzat-magzat transzfúziós szindrómát. Ezért más mechanizmus szükséges a világrajövetel előtt keletkezett fehérállomány károsodásának magyarázatára, ami a magzat-magzat transzfúziós szindróma túlélőiben látható. Lehetőséges, hogy a recipiens magzatban az emelkedett hematokrit, éren belüli alvadék, helyi ischaemiát okoz. Ténylegesen a szerzők a legsúlyosabb károsodásokat, a jobb temporoparietális agyi infarctusokat a 20 g/100 ml-nél nagyobb hemoglobinnal koncentráció eseteiben találták. A donor magzatban a mechanizmus az anaemiával, hypoxaemiával vagy mindkettővel hozható összefüggésbe. A szerzők beteganyagában mind a donor, mind a recipiens ikerben előfordultak az antenatalis eredetű neurológiai károsodások. A magzat-magzat transzfúziós szindróma gyakran koraszülést eredményez és központi idegrendszeri károsodások koraszülések következményeként szintén előfordulnak.

Jakobovits Antal dr.

Intrapericardialis teratoma ikermagzatban: kórisme és kezelés. Sklansky, M. és mtsai (Pediatric Cardiology, 200 West Arbor Drive, San Diego, CA 92103-8445, USA) *Obstet. Gynecol.*, 1997, 89, 807.

Az intrapericardialis teratoma a szív mellő felszínéről kocsányos, tömlős képletként emelkedik ki, mindig pericardialis effúzióval társul. A magzati életben az effusio vagy a képlet szívtamponádót, hydropsot és halált okozhat.

Szerzők esetében a 28 éves terhest a gestatio 12. hetében a méh számítottánál nagyobb volta miatt vizsgálták ultrahanggal. Kétpetűjű ikrekre gyanakodtak. Húszhetes terhességben megismételték a szonográfiai vizsgálatot és 2,5 cm-es tömlős intrapericardialis képletet és pericardialis effúziót találtak az A ikermagzatban. Az echokardiográfiai vizsgálat szerint a képlet az aorta eredésénél indult ki és jobb felé előre és felfelé

terjedt, körülvéve az aortát a billentyűk szintjében. A terhesség 24. hetében a képlet 3 cm-esre nőtt, az effusio fokozódott és gátolta a vénás visszafolyást. Húsz ml folyadékot szívtak le. A következő 3 hét alatt a képlet tovább nőtt, a szív térfogatának közel ötszörösére, az effusio újragyúlt. A magzat légzőmozgása és aktivitása csökkent. 27 hetes korban másodszor is pericardiocentesist végeztek és 25 ml tiszta folyadékot szívtak le. 31 hetes terhességben enyhe ascites fejlődött ki és a pericardialis folyadékgyülem ismétlődött. 34 hetes terhességben az A magzat biofizikális profilja csökkent. A tüdőérettség megfelelőnek látszott, ezért 35 hetes terhességben császármetszést végeztek. Az A fiú 2300 g súlyú volt. Resuscitációt és sürgősségi sternotomiát végeztek. A képletet, ami az aorta gyökerének mellő felszínéből indult ki, az aorta ascendenssel együtt eltávolították. A műtétet a világrahozatal után 2 óra 23 perccel befejezték. A tokos, puha, tömlős daganat $9 \times 6 \times 2,5$ cm méretű és 70 g súlyú volt. Szövettanilag jóindulatú teratoma. A leány diamnialis dichorialis volt.

A B iker 2500 g-os fiú volt, 48 órán át intubáltak respirációs distressz szindróma miatt. Egyéves korukban mindketten normálisan fejlődnek.

A szerzők véleménye szerint a pericardiocentesis magzati intrapericardialis teratoma miatt még ikerterhességben is megelőzheti a magzat elhalását és lehetővé teszi a szülés halasztását, amíg a tüdő érettsége nem lesz megfelelő.

Jakobovits Antal dr.

Gyorsan növekvő magzati teratoma. Adzick, M. S. és mtsai (Center for Fetal Diagnosis and Treatment, Children's Hospital of Philadelphia and University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA): *Lancet*, 1997, 349, 538.

A 25 éves nő terhességének 20. hetében a magzat sacrococcygealis teratomáját figyelték meg. A daganat gyorsan nőtt és közel elérte a magzat nagyságát. Az echokardiográfiai vizsgálat szerint a szívből jövő vér nagy része a teratomát perfundálta. A terhesség 25. hetére polyhydramnion és placentomegalia fejlődött ki. A le-

pénny vastagsága 40 mm-ről 60-ra nőtt (a normális 25 mm) egy hét alatt. Az anya tachycardiája és fehérjevizelése fenyegető „tükrör” (mirror) szindrómára utalt. Hysterotomiával eltávolították a 14×10×18 cm méretű teratomát. A magzatvizet Ringer-oldattal pótolták és zárták a sebet. Műtét után a magzatnak bőrvizenyője és ascitese képződött, az anyának pedig vulva oedemája fejlődött ki, amelyek folyadékmegszorításra és furosemid adására visszafejlődtek. A teratoma 400 g súlyú éretlen teratomának bizonyult, malignitas jelei nélkül. A terhesség 29. hetében megindult koraszülés miatt császármetszéssel hozták világra az 1330 g-os lányt, akit 2 hónapos korában újra operáltak: a farkcsontot és a körül lévő szövetet reszekálták. A csecsemő 7 hónapos korában jól fejlődik.

A magzati hydrops és a placentomegalia az anya egészségét is veszélyeztette a „tükrör” szindróma által, amelyben az anya állapota kezdte „tükrözni” a beteg magzatot. A szerzők úgy ítélték meg, hogy a daganat reszekciója még a magzati korban megelőzheti az anya „tükrör” szindrómáját és a magzat elhalását. Egy előző esetben a műtét az előrehaladott magzati hydrops és placentomegalia miatt nem sikerült. Jelen esetben a műtétet a betegség korábbi stádiumában végezték és sikeresen végződött.

Jakobovits Antal dr.

Magzati pulzus oximetria: van-e a magzat oxigéntelítettségének kritikus küszöbértéke? Butterwegge, M. (Department of Obstetrics and Gynecology, Marienhospital, Johannisfreihait 2-4, D-49074 Osnabrück, Németország): Acta Obstet. Gynecol. Scand., 1997, 76 Suppl. 20.

A rutin elektronikus magzati ellenőrzés szülés közben növeli a császármetszések és műtétes hüvelyi szülések gyakoriságát. A magzat oxigéntelítettség-mérése a szülés alatt új technika. Minden vizsgálat fontos pontjai a magzat állapota szüléskor (az Apgar-értékek, a sav-bázis státus és a neurológiai státus), összehasonlítva a világrajövetel előtti utolsó percek oxigéntelítettségével. A szerző vizsgálataiban az SpO₂ értékét a

magzat jóllétének standard módszereivel: magzat vérvétel, szívfrekvencia, hasonlította össze 122 esetben a szülés alatt. 48 fejbőrvér pH-vizsgálatot végzett. Megnyugtató szívfrekvencia eseteiben az átlagos SpO₂ érték 46,3% (32% vs. 79%). 92 újszülött jó állapotban született (5' Apgar > 7, köldök arteriás vér pH > 7,20), 9 asphyxiás volt alacsony szaturációs értékkel. Néhány álpozitív és hamis negatív eset volt. Kóros szívfrekvenciánál a pulzus oximetria dokumentálása mind orvosi, mind igazságügyi orvostani szempontból felbecsülhetetlen értékű.

Jakobovits Antal dr.

Trombotizált köldök vena varix. Allen, S. L. és mtsai (Ultrasound Department, National Women's Hospital, Claude Road, Epsom, Auckland, New Zealand): J. Ultrasound Med., 1998, 17, 189.

A magzati köldök vena hasi szakaszának varixa ritka magzati anomália. A szerzők 19 éves asszony 18 hetes magzatában észlelték a jelentős ascitist, a máj széli részén feltűnő echogenitással. A terhes varicella-zoster vírus fertőzésnek volt kitéve. 27 hetes terhességben az ascites felszívódott, a magzat növekedése normális volt. 31 hetes terhességben a varix centrális részében megszűnt a véráramlás és thrombosit állapították meg. A terhesség 36. hetében szülést indítottak és megszületett a 2235 g súlyú lány 9 és 10-es Apgar-értékkel. Közvetlenül a világrajövetel után a máj perifériás részén több meszes gócot fedeztek fel ultrahanggal. A trombotizált köldök vena 30×20 mm-es, a véralvadék egy része a kitágult bal portális vénába nyúlt be. A májmeszesedések 3 héttel később is perzisztáltak. A bal portális vénás alvadék 3 héttel később oldódott.

A veleszületett varicella fertőzés többszörös anomáliával társul. Leggyakoribb szonográfiás leletek a polyhydramnion, a máj hyperechogenitas és a magzati hydrops. Az ascites és meszesedések a májban a terhesség 18. hete előtt keletkezett kis alvadékokkal lehetnek kapcsolatban. A szerzők feltételezik, hogy esetükben a perzisztáló jobb köldök vénában keletkezett a varicella okozta tárgulat.

A vena umbilicalis hasi szakaszának 21 varix esetét közölték eddig. Négy magzat közülük elhalt.

Jakobovits Antal dr.

Farfekvésű terhességek mágneses rezonanciás pelvimetriájának randomizált kontrollált vizsgálata. van Loon, A. J., Mantingh, A., Serlier, E. K. és mtsai (Dept. of Obstetrics and Gynaecology, Dept. of Radiology, University Hospital Groningen, Groningen, Netherlands), Lancet, 1997, 350, 1799.

Számos retrospektív tanulmány sugallta azt, hogy farfekvés esetén a hüvelyi szülés a komplikációk veszélye miatt kedvezőtlenebb perinatalis eredményeket ad, mint a császármetszéssel befejezett szülés. E tanulmányok többségükben nem tettek különbséget az elektív és a sürgősséggel végrehajtott műtétek eredményei között. A pelvimetria széles körben alkalmazott módszer, melynek segítségével farfekvésű terhességek során választják ki azon anyákat, akiknél hüvelyi szülést terveznek. Azonban ennek a módszernek a klinikai értékét még nem állapították meg prospektív tanulmány keretében, ezért a szerzők egy pelvimetriai randomizált kísérletet végeztek el. Elemezték az elektív és sürgősségi császármetszések arányát és az újszülöttek korai állapotát.

A szerzők 235 asszonyon végeztek el mágneses rezonanciás (MR) pelvimetriát. Az asszonyokat ezután két csoportra osztották. Az első csoportban (n = 118) a szülés előtt ismert volt e vizsgálat eredménye, melyet felhasználhattak a döntések-nél; míg a másik, a kontrollcsoport (n = 117) esetén a vizsgálat eredménye nem volt ismert a 8. postpartum hétig, ebben a csoportban a szülészeti ellátással kapcsolatos döntést a klinikai adatok alapján hozták meg. A vizsgálatokat 1,5 T-s készülékkel végezték el (Gyrosan, Philips). A teljes vizsgálati idő kevesebb volt, mint 4 perc, ez alatt az idő alatt T1 súlyozott sagittalis és ferde-coronalis síkú méréseket végeztek el (repetíciós idő 650 ms, echo idő 20 ms; 256×180 mátrix). Bár a magzati anatómia jobban tanulmányozható T2 súlyozott képe-

ken, ilyen méréseket nem végeztek. Számos, a medence konfigurációját minősítő távolságot, szöveget határoztak meg, a cikkben a szerzők egy táblázatban mutatják be azon értékeket, amelyek fennállásakor elfogadhatónak tartották a hüvelyi szülést. Ezen adatokat azonban csak az első csoportba sorolt asszonyoknál vették figyelembe.

A két csoportban az MR pelvimetriát átlagosan a terhesség 38. hete 2. napján végezték el, a szülésre átlagosan a 40. hét 2. napján került sor. Az asszonyok átlagos kora a szülés idején 29,2 év (19,1–41,4). A pelvimetria során 35 asszonynál találtak kórosat (15 az első csoportban [13%], 20 [17%] a kontrollcsoportban). A két csoport között nem volt szignifikáns különbség a császármetszések arányában (50 [42%] versus 59 [50%], $p=0,24$), de a sürgősségi műtétek aránya az első csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt a kontrollcsoporthoz képest (22 [19%] vs. 41 [35%] $p=0,0052$). Az átlagos születési súly szignifikánsan alacsonyabb volt mindkét csoportban a hüvelyi úton született újszülöttek körében, mint a műtéti úton világrajötteknél ($p<0,0001$). Az átlagos 1 perces Apgar-pontszám hasonló volt (8,1 vs. 8,0, $p=0,93$), ahogy az átlagos 3 perces is (9,5 vs. 9,4, $p=0,28$). Az 1 perces Apgar score alacsonyabb volt, de nem szignifikánsan, mindkét csoportban a vaginalis szülés esetén, a császármetszéssel születettekkel összevetve. A szerzők a szövődmények előfordulását is elemezték. Elmondható tehát, hogy nem volt lényeges különbség az újszülöttek állapotában, akár hüvelyi úton születtek, akár elektív vagy sürgősségi császármetszéssel segítették világra őket.

A szerzők úgy vélik, vizsgálatuk nem oldotta meg a farfekvéses szülésekkel kapcsolatos dilemmákat, de az MR pelvimetriát igen. Eredményeikből azt a következtetést vonják le, hogy az MR pelvimetria farfekvésű terhesség esetén nem csökkenti szignifikáns módon a császármetszések arányát. Hozzájárul azonban a szülés levezetési módjának jobb kiválasztásához, statisztikailag kimutathatóan alacsonyabb a sürgősségi műtétek száma.

Weninger Csaba dr.

Szülész szakorvos véleménye:

A szerzők farfekvéses terhességek MR pelvimetriás eredményeiről számolnak be, de nem vették figyelembe a magzat méreteit. A farfekvéses szülésvezetésnél az anyai medence méretei mellett ugyanolyan fontos paraméter a magzati koponya különböző átmérőinek ismerete is. Hiába fér át az anyai medencén a magzati far, ha a szülés végén elakad a fej. Ez a magzat halálát jelenti.

Szerzők megállapítják, hogy az azonosan érett, tehát a szülési terminusban lévő magzatok közül a kisebb súlyúak között több volt a spontán szülés. Ez természetes, az azonos korú, de kisebb súlyú magzatok méretei kisebbek, a normál méretű szülőcsatornán könnyebben át tudnak haladni, mint a nagyobb súlyúak. A nagyobb súlyú magzatok esetében a kitolási szak elhúzódhat, a magzat károsodhat, általános állapota romolhat, alacsonyabb Apgar-értékkel, esetleg sérülten születik meg. A szülész kötelessége ilyen esetekben a császármetszést választani. A szerzők nem tesznek különbséget az először és többes szülők között. Ha az anya már szült 1–2 nagyobb súlyú (3300 g feletti) gyermeket, akkor a következő farfekvésű szülés is nagy valószínűséggel spontán történhet (funkcionális medencemérés).

Pelvimetria nélkül is a farfekvéses szülések esetén a császármetszés indikációja először szülőknél a külső vizsgálatokkal megállapított nagy magzat, ill. a magzat méhen belüli állapota a szülés alatt. (Ezenkívül még számos magzati és anyai indikáció létezik.)

Ma Magyarországon és a hasonlóan szegény egészségügyi ellátást biztosító országokban luxus MR pelvimetriát végezni, egyrészt azért, mert nincs az egyetemi centrumokon kívül MR lehetőség, másrészt UH-vizsgálattal, mely minden szülészeti intézetben rendelkezésre áll, igen pontos pelvimetriás és magzati koponya átmérő mérés az MR-nél sokkal olcsóbban elvégezhető.

Garadnay Béla dr.

A stress terhesség alatt megváltoztatja a patkányivadékok morfológiáját és ultrahang vokalizációját. Williams,

M. T. és mtsai (Department of Psychology, Wright State University, Dayton, OH 45435, USA): *Physiol. Behav.*, 1998, 63, 337.

Emberben a terhesség alatti stress csökkenti a magzatok születési súlyát, ami kapcsolatban lehet a schizofrenia aetiológiájával és a férfiak homoszexualitásával. A nyilvánvaló etikai megfontolásokból kifelé kísérletek kizárólag laboratóriumi állatokon végezhetők. A szerzők 24 primipara nőstény patkányon végezték kísérleteiket, amelyeknek egyik felét naponta háromszor 45 percig meleg, fény és fogvatartásos stressznek tették ki a vemhesség 14. napjától kezdve. A gestációs stressznek kitett nőstények testsúlynyeresége kisebb volt a vemhesség 16-tól a 21. napjáig. A vemhesség hossza nem különbözött a stressznek kitettek és kontrollok között. Az ivadékok száma a két csoport között nem különbözött, de a stressznek kitetteké kisebb súlyú volt az első napon. Részletes vizsgálatnál kiderült, hogy a gestációs stressznek kitettek hím ivadékaik az anogenitalis távolsága kisebb volt, mint a kontrollok hím ivadékaiké. A nőstény ivadékok anogenitalis távolsága általában kisebb volt a hímekénél.

A vemhesek csökkent testsúlynyeresége lehet, hogy a táplálék- és vízfelvétel csökkent voltával van kapcsolatban a stressznek kitett csoportban. Az a csökkenés azonban nem valószínű, hogy az ivadékok súlyára is kihatással van, mivel más szerzők vemhes egerek ivadékaik táplálék- és vízmegszorítás után, de stressz nélkül nem találtak kisebbnek. A gestációs stressz után világra jött hím ivadékok anogenitalis távolságának csökkenését a méhen belüli redukált tesztoszteron termeléssel magyarázzák. A hypothalamus–hypophysis–mellékvese tengely kihat a gonadokra is és ez eredményezheti a herék csökkent tesztoszteron termelését a stressznek kitett hím magzatokban, ami azután demasculinizációhoz/feminizációhoz vezet a hím ivadékokban.

A súlyokat illetően a stressznek kitettek és a kontroll ivadékok első napi súlykülönbsége a 6. napos korig kiegyenlítődik. Korábbi vizsgálatok során rámutattak a prae-natalis stressz demasculináló és/vagy feminizáló hatására a hím ivadékokban. A stressz-

nek kitett hím ivadékok csökkent anogenitalis távolsága a lelet további alátámasztása.

Jakobovits Antal dr.

A terheesség kimenetele selectiv szerotonin inhibitor (SSRI) szedése mellett. Kulin, N. A., Pastuszak, A., Sage, S. R. és mtsai (The Hospital for Sick Children and the University of Toronto. Toronto): JAMA, 1998, 279, 609.

A világon a nők 8–20%-a szenved valamilyen antidepresszánt. Igen sok nő termékeny korban szedi a SSRI-t és az emellett bekövetkezett terheességek fele nem tervezett. A dolgozat azt vizsgálja, mennyire biztonságos a szer a magzatra nézve.

USA-ban és Kanadában 267 SSRI-t szedő asszony terheességét vizsgálták 267 más gyógyszert szedő nő kontrolljával. A kontrollcsoport gyógyszerai a fluvoxamine, paroxetine és a sertraline volt, ezen gyógyszereket állatkísérletekben vizsgálva nem találtak fokozottan előforduló magzati malformációt.

Összehasonlították az anamnézisben a terhes nők korát, az előző terheességek számát és kimenetelét, a dohányzást és az alkoholfogyasztást. A terheességek lefolyásánál vizsgálták az élveszüléseket, a spontán abortusokat, a művi abortusokat, a koraszületeket, a nagy malformációval születetteket, a magzati súlyt és a szülési kort.

A vizsgálat eredménye azt igazolta, hogy az adatok alapján szinte semmiben sincs különbség az SSRI-t és a más antidepresszánt szedő nők terheességének kimenetelében. Malformáció 9–9 esetben volt mindkét csoportban (3,8 és 4,1%), melyek közül kiemelkedő az SSRI csoportban 2 urogenitalis és 2 cardialis fejlődési rendellenesség, a kontrollcsoportban 4 cardialis fejlődési rendellenesség és 2 inguinalis hernia.

Demeter János dr.

Szexuális funkciók szülés után: az asszonyok tapasztalatai, maradandó morbiditás és a szakmai felismerés hiánya. Glazener, C. M. A. (Health Services Research Unit, Polwarth

Building, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, Skócia): Br. J. Obstet. Gynaecol., 1997, 104, 330.

A szerző a megszült asszonyokat kérdezve, azok 10%-a a szülés után több mint két hónappal gáttáji fájdalomról panaszkodott, a műtéttel születeknek pedig 30%-a. Az asszonyok 42%-a a szülés utáni első héten, 22%-a az első 8 héten és az után 10%-a számolt be gáttáji fájdalomról. A 8. hét után fennálló fájdalom inkább a műtéttel szülők között (30%) fordult elő, összehasonlítva a spontán a hüvelyen át szültek 7%-ával. Császármetszés után a gátfájdalom csak 2%-ban fordult elő.

Szülés után a leggyakoribb panaszok: a fáradtság, a fájdalom, a közösülés nehézsége. Kevésbé valószínű, hogy az asszonyok a szülés miatt érzékenyek az első két hónap után és kevesebb az érdeklődésük a közösülés iránt, mint azelőtt. 28 asszony 12–18 hónapig meg sem kísérelte a közösülést.

A szoptató asszonyok a 8. héten jelentősen gyakrabban említették a közösülés iránti érdektelenséget, mint akik üvegből táplálták a csecsemőjüket. A szoptatók 36%-a még 12–18 hét után sem volt érdekelt a közösülés irányában, szemben a nem szoptatók 21%-ával. Ezek között gyakori volt a depresszió és fáradtság.

Az első két hónap után sok a probléma a közösüléssel: a terheesség fizikális hatása, a csecsemő, félelem egy újabb terheességtől. A szoptató nők háromszor érdektelenebbek a közösüléssel szemben. Lehetőségek, hogy a szoptatás által kiváltott hyperprolactinaemia, az alacsony ösztrogénszint és a kíséző amenorrhoea játszik szerepet.

Jakobovits Antal dr.

Perinatalis kérdések

A magzat oxigén szaturációja és frakcionált extrakciója világrajövetelkor és viszonya az acidózis mérésekhez. Richardson, B. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynaecology, St. Joseph's Health Centre, 268 Grosvenor St., London, Ontario, Canada N6A 4V2.): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 178, 572.

A pulzus oximetriát a magzat oxigén ellátottság ellenőrzésére használják a szülés alatti periódusban. Az utóbbi két évtizedben sok tanulmányban számoltak be a köldökszínórvér gáz- és pH-értékeiről, de kevés az információ az oxigén szaturációs értékekről.

A szerzők intézetében 1991–1995 között 22 134 élő magzat született 500 g-nál nagyobb súllyal. Az oxigén szaturációt a köldökszínórvér PO₂ és pH adataiból számolták ki, amit 100 egymás után következő köldökszínór mintában összehasonlítottak a hemoximéterrel mért szaturációs eredményekkel. Az átlagos köldök vénás vér telítettsége 63% ± 16% (SD), az átlagos köldök arteriális vér oxigén szaturációja 24% ± 15% és az átlagos oxigén extrakciós frakció 0,62 ± 0,20. Mindhárom paramétert jelentősen befolyásolja a szülés módja, a terheség kora szüléskor és a köldökszínór nyakra csavarodása.

A magzat oxigén extrakciója az oxigénfelhasználás és oxigénkínálat közti arány és így mérője a magzat által felhasznált oxigénmennyiségnek, mint a kínálat frakciójának. Számolása: a köldök véna és arteria oxigén tartalma közti különbség, osztva a köldök vénás vér oxigéntartalmával. Az oxigéntartalom egyenesen arányos a vér oxigéntelítettségével. A magzat oxigénfelhasználása az oxigénkínálat és oxigén extrakció produktuma. A szerzők táblázaton mutatják be a mért átlagos köldök vénás véroxigén telítettségét, ami 57 és 65%, a köldök arteriális vére pedig 18 és 31% között ingadozott. A köldök véna és arteria oxigén telítettsége és az oxigén extrakciós frakció értékek jelentős összefüggést mutattak a köldök arteriális vér bázis excessussal és pH-val. A köldökszínór oxigén szaturáció és az oxigén extrakciós frakció értékek csökkentek túlhordás, megindult szülés utáni császármetszés és nyakra csavarodott köldökszínór esetén.

A köldökszínórvér oxigén szaturációs értékek azonban, legalábbis a születéskor korlátozott viszonyban vannak az acidózis mértékekkel. Szerzők vizsgálatai azért intenek óvatosságra, mert sok magzat a csökkent oxigén szaturációt legalábbis egy ideig jelentős fokú acidózis kifejlődése nélkül tolerálja. Kisszámú újszülött pedig súlyosan acidózisos a nyilvánvalóan normális oxigenizációs szint ellenére a világrajövetelkor. Arra

a kérdésre, hogy a pulzus oximetria az abnormális telítettséggel korábban, szülés közben, kimutatja-e ezeket az újszülötteket, továbbá, hogy ezek az újszülöttek veszélyeztetettek-e neurológiai következményekre, a válasz még várat magára.

Jakobovits Antal dr.

A magzat arteriális oxigén telítettsége és a magzati fejbőrvér pH prediktív egyezése: több központú német vizsgálat eredményei. Kühnert, M. és mtsai (Department of Obstetrics and Perinatology, University Hospital, Theodor-Stern-Kai 7, Frankfurt D-60596, Németország): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 178, 330.

A pulzus oximetria nem okoz traumát sem az anyának, sem a magzatnak, a magzatra nézve nem invazív, segítségével ellenőrizhető a magzat arteriális oxigén telítettsége folyamatosan a szülés alatt. Németországban eddig az „arany standard módszer”-ként a magzat állapotának becslésére a nem megnyugtató kardiotokogram (CTG) esetén szülés közben a sav-bázis vizsgálat volt használatos, intermittáló fejbőrvérvétele révén, pH meghatározással.

Juh és emberi magzatok vizsgálata alapján a 30%-os telítettséget tekintik küszöbértéknek, melynél kisebb érték magzati acidózis kifejlődéséhez vezethet. A magzati acidózis bekövetkezéséhez legalább 10 percig tartó alacsony oxigén telítettség szükséges.

Jelen szerzők 46 terminusban lévő magzatnak vizsgálták az oxigén telítettségét, születési kimenetelét, Apgar-értékét, a fejbőrvér, a köldök arteriális, számos esetben a vénás vér pH-ját is és az intenzív osztályra helyezését. Táblázaton mutatják be az 50 vizsgálat eredményeit. 13 esetben az oxigén szaturáció 30%-osnál kisebb volt, közülük 3 esetben pedig igen alacsony: 9,8; 17,5 és 12,6%-os volt. Az Apgar-értékek 4 esetben voltak kedvezőtlenek (<7), a 4 közül csak egynek volt az oxigén telítettsége 30%-osnál kevesebb. Egyetlen újszülöttet kellett intubálni és az intenzív osztályra küldeni, ennek oxigén telítettsége a küszöbérték feletti 32,1% volt, a fejbőr pH-ja 7,196, a köldök arteriális vér pH-ja 7,267, a vénás vér pH-ja 7,272 volt. Ezen eset kivételével a többi

újszülött, még a 10% körüli oxigén telítettségük is jó állapotban születtek. (Nyilván idejekorán hozták őket világra. Ref.)

Jakobovits Antal dr.

Spontán hüvelyi szülés: kockázati tényező az Erb-féle bénulásra? Gherman, R. B. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Portsmouth Naval Hospital, 620 John Paul Jones Circle, Portsmouth, VA 23708-2197, USA): Am. J. Obstet. Gynecol., 1998, 178, 423.

Az Erb-féle bénulás váll dystóciával társul általában és az 5–6. nyaki ideggyök sérülésének következménye. A plexus brachialis károsodás felismert kockázati tényezői: a magzat makroszómiaja, abnormális szülés, üregi operatív szülés, anyai kóvér-ség és diabetes. Az Erb-féle bénulás közel 80%-a 3–6 hónap alatt gyógyul, de 1–5% a szülés után egy évnél később is perzisztál. Újabb irodalmi adatok alátámasztják azt a hipotézist, hogy a plexus brachialis károsodás némely esete méhen belüli eredetű. A plexus brachialis károsodások 75%-a megelőző váll dystocia dokumentációja nélkül következik be. Erb-féle bénulást figyeltek meg születés közben a magzat hátul elhelyezkedett karjában, miközben a mellső váll a szeméremcsont mögé ékelődött be. Ilyen károsodás fejevégi fekvésű, traumás császármetszéssel világra hozott újszülötteknél fordult elő. Csak kevés tanulmányban hasonlították össze a váll dystóciával és nélküle bekövetkezett Erb-féle bénulásokat.

Szerzők 1995. jan. 1. és 1996. dec. 31. között 126 váll dystóciát figyeltek meg a 9071 fejevégi, hüvelyi szülés között, ami 1,4%. A beteg újszülötteket két csoportra osztották: 1. akiknek volt és 2. akiknek nem volt váll dystóciájuk. Váll dystóciának minősítették, ha kiegészítő szülészeti manőverre volt szükség a magzat fejének megszületése után. Az újszülött kórlapokat is áttekintették kulcsfontosságú felkarcsonttörés vagy más idegkárosodás irányában. Azokat a plexus brachialis károsodásokat, amelyek egy éven belül sem gyógyultak, tekintették permanensnek. A fejevégi fekvésből születettek között 40 Erb-féle

bénulást találtak, ami 4,4/1000 hüvelyi szülésnek felel meg: 23 váll dystóciával társult és 17 váll dystocia nélküli volt. Mindegyik egyoldali volt és egy sem terjedt a brachialis plexus alsó részére (Klumpke-féle bénulás). A váll dystocia kockázata Erb-féle bénulásra 18,3% (23/126) és marandó bénulásra 1,6% (2/126).

Azoknál, akik Erb-bénulása váll dystocia nélkül következett be, a kitolási szak rövidebb volt 15 percnél, a születési súlyuk kisebb volt és gyakoribb volt a claviculatörés. A váll dystocia nélküli Erb-féle bénulások hosszabb idő alatt javulnak és gyakrabban perzisztálnak egy éven túl. A 9 perzisztáló Erb-féle bénulás váll dystocia nélkül kisebb születési súlyú volt. A váll dystóciás permanensen károsodottak a terminusban 4450 és 5160 g súllyal születtek.

Aetiologiai tényező lehet a méhen belüli nyomás. Ezt alátámasztani látszik a váll dystocia nélküli plexus brachialis károsodással társult 2 átmeneti arcidegbénulás. Az arc és váll szeméremcsont-hoz nyomódása idézhette elő az idegsérülést.

Perinatalisan nincs olyan történet, amely specifikus lenne az Erb-féle bénulásra. A plexus brachialis sérülések 50%-a elkerülhetetlen szülés előtti vagy alatti történésnek tulajdonítható és nem váll dystóciának.

Jakobovits Antal dr.

Termékenység, meddőség

A dizygota ikergyakoriság, mint az emberi fertilitás mércéje. Tong, S., Short, R. V. (Department of Physiology, Monash University, Melbourne 3168, Ausztrália): Hum. Reprod., 1998, 13, 95.

A dizygota ikergyakoriság jó mutatója a fertilitásnak. A dizygota ikerterhességek kihordása a terminusig 4 egymástól független esélytől függ: 1. kettős ovulatio, 2. közösülés a fertilis periódusban, 3. mindkét petesejt megtermékenyüljön és 4. egyik se haljon el embryo vagy magzatként. A dizygota ikerfogamzás örökölhető. Az előfordulás kétszeres olyanokban, akiknek anyja vagy nővére dizygota iker volt. Hatása van még a rassznak, az anya korának és a tápláltságnak. A clomiphen 6–10%-kal növeli a kettős

ikrek számát. A rizikó lényegesen nagyobb gonadotropin kezelés után. A dizygota ikergyakoriság globálisan csökkent 1960-tól és ez a tendencia folytatódott az 1970-es évek közepéig. A fogamzásgátló tabletták a nők fertilitását az alkalmazás abbahagyása után 4 évig elnyomják. A szájon át szedhető fogamzásgátlókat 1960 körül engedélyezték először és ettől kezdve globálisan csökkent a dizygota ikrek gyakorisága. Az 1980-as években a dizygota ikrek gyakorisága növekedett sok európai országban. A monozygoták száma viszont stabil 3,5–4/1000 szülés maradt. A zygizációt Winberg módszerével lehet kiszámolni: az eltérő nemű ikrek száma szorozva kettővel adja a dizygota ikrek összes becsült számát, a maradék a monozygota. A számolás feltételezi, hogy a dizygota ikrek nemi aránya 50:50. A szerzők szerint vitálisan fontos a dizygota:monozygota hányados globális ellenőrzése. Helyesen használva legegyszerűbb, legolcsóbb és legpontosabb módja a kérdés megválaszolásának: csökken-e az emberi fertilitás.

Jakobovits Antal dr.

Tizenévesek első terhessége előre jelzi a következő tizenéves fogamzást. Stevens-Simon, C. és mtsai (Az intézmény címe nincs megadva) *Pediatrics*, 1998, 101, 99.

A szerzők rassz és etnikai szempontból vegyes, 13–18 éves, szegény népességben 2 éves prospektív, longitudinális vizsgálatokban a fogamzásgátlók használatát és az ismételt fogamzásokat tanulmányozták. A vizsgált egyének száma 198 volt.

A tizenévesek többsége (84%) az első terhességét a fogamzásgátlók hiányával magyarázta, amit nem voltak képesek megvenni. Ezek a tizenévesek szívesebben használtak volna hormonális fogamzásgátlókat (főleg Norplant) és kevésbé választották volna az újra fogamzást. A legtöbb tizenéves szülés után azzal indokolta a fogamzásgátló nem állandó szedését: mert mellékhatása van, tervezte a nemi élet abbahagyását, de hiányzott a motivációja a további szülés elhalasztására.

Az az ok, ami miatt a tizenévesek nem szedtek fogamzásgátlót az első

terhességet megelőzően, előre jelzi a következő fogamzást. Akik az előző fogamzásgátló rendszeres nem szedését a mellékhatásokkal és saját szülésük késleltetésének motivációhiányával hozták kapcsolatba, a legkevésbé valószínű, hogy szülés után hormonális fogamzásgátlót szedjenek és legvalószínűbb, hogy ismét fogannak.

Szerzők leletei arra utalnak, hogy a jövő kutatása a hatásosabb beavatkozásokra kell összpontosuljon az ismételt fogamzások megelőzésére, azon serdülő anyák között, akiknek lett volna lehetőségük az első terhességüket is megelőzni.

Jakobovits Antal dr.

Étkezési zavarok és a fertilitás. Boncek, M. (D-54470 Bernkastel-Kues, Birkenweg 12.) *Sexualmedizin*, 1998, 20, I. 70, II. 102.

A ma étkezési zavarnak (anorexia, bulimia) nevezett kórkép különböző elnevezésekkel már több mint 2000 éve ismert, de csak 1980 óta szerepel a DSM III-ban. Olykor egyes szerzők e csoportba sorolták a klorózist és a Simmonds-kórt is.

Úgy tűnik, hogy a 70-es évek óta gyakoribbá vált és így mind többet olvashatni róla mind a szak-, mind a laikus irodalomban és ez is arra utal, hogy kialakulásában szerepet játszanak szociokulturális tényezők is (karcsú szépségideál, túltápláltság maga is betegség stb.). Többnyire fiatalkorú és fiatal felnőtt korú nők betegszenek meg. Számtalan „diétás-fogyókúrás” recept jelenik meg és ez önmaga is szuggesztív a fogyókúrát, azokat is, akiknek erre nincs is szükségük.

Az utóbbi időben mind gyakrabban olvashatni arról, hogy kóros testsúly, valamint a diéta jellege (kalória és összetétel) gyakran befolyásolja a ciklust és a fertilitást. Az amenorrhoea igen gyakori és pedig többnyire azért, mert a sárgatesthormon termelése alacsony. A vérzészavar annál nehezebben kezelhető, minél idősebb a beteg és minél régebben szenved étkezési zavarban. A baj oka „magasabb”, a hypothalamusban keresendő és bizony eltelik többnyire egy fél év is addig, amíg a testsúly normalizálása után a menstruáció újra megindul.

Kísérletek is igazolták, hogy normál súlyúak hormontermelése csökken, ha az e célból végzett fogyókúra diéta hatására testsúlyuk 15%-át leadják.

Egyes megfigyelések arra utalnak, hogy az adipózus nők menstruációja gyakran kimarad, de ilyenkor gondolni kell Stein-Leventhal-szindrómára is.

Vérzészavar gyakori a normál súlyú, de diétázó sportolók körében is.

A legtöbb nő elégedetlen a súlyával, alakjával és ezért diétázik-koplal, ill. fogyókúrás szereket szed s ez az életmód sokszor előfutára az anorexiának s körükben is gyakori az anovuláció, a sterilitás, de ilyenkor ez nem olyan gyakori és nem olyan mértékű, mint anorexiában. Ugyanannyi kalória elfogyasztása esetén gyakoribb a vérzészavar, ha vegetáriánus az étrend, mint a vegyes kosztot fogyasztók körében. Ha pedig valaki 2 hétig „koplal”, a hormonháztartás a prepubertáskorira apad.

A legkülönbözőbb sportok – és balett-tánc – edzési szakaszában is gyakori a hormonzavar. A sportorvosok figyelmét erre fel kell hívni (különösen akkor, ha fogamzásgátló tablettát is szednek Ref.) és arra is gondolniuk kell, hogy sportoló is lehet anorexiás.

Aszódi Imre dr.

Anaesthesiologia

Újdonságok a gyermekanesztéziában. Russell, S. C. S., Doyle, E. (Dept. of Anaesthesia, Royal Hospital for Sick Children Edinburgh EH9 1LF, Anglia): *British Medical Journal*, 1997, 314, 201.

A népesség kb. egynegyede 15 évnél fiatalabb és közülük sokaknál lehet szükség valamilyen műtét, ill. anesztézia végzésére. Az utóbbi időszak újdonságai a gyermekanesztéziát mind a gyermekek, mind szüleik számára könnyebben elviselhetőbbé, biztonságosabbá teszik.

Felsőbőrérzéstelenítés. A kórházba került gyermekek számára az egyik legkellemetlenebb dolog a vénaszúrás az anesztézia bevezetése, vérvétel, iv. gyógyszeradás, ill. folyadékpótlás céljából. A punkció által okozott fájdalom kivédésére elterjedt

a lokálisan aktív EMLA krém használatával (2,5 mg/ml lidocain és 2,5 mg/ml prilocain keveréke). A kívánt hatás elérése céljából a krémet legalább egy órával a beavatkozás előtt fel kell helyezni, ez azonban alkalmazatlanná teszi használatát sürgős esetek alkalmával és néhány egynapos sebészeti beteg esetében. A 60 percre felhelyezett krém is a gyermekeknek csak mintegy 65%-ában hatásos, bár az arány emelkedik a 90–120 perces behatási idő esetében. Az EMLA krém által okozott vazokonstrikció szintén nehezíti a vénaszúrást.

Új fejlesztés eredménye a bőrön alkalmazható amethocaint mint lokális anesztikumot tartalmazó krém. Az amethocain zsírolékonysága az EMLA-ét jóval meghaladja, így az könnyebben átjut a gyógyszerpenetráció szempontjából legfőbb barrieren, a stratum corneumon. A 4% amethocaint tartalmazó krém a vénaszúrásra váró gyermekek körében 80, míg az ugyanennyi időre felhelyezett EMLA 66%-ban hozott létre megfelelő anesztéziát. Ezért az amethocain kiváltképp alkalmasnak bizonyult az egynapos sebészeti betegek esetében. Az amethocain által kiváltott eritéma és vazodilatáció is segíti a vénaszúrást.

Sevoflurane. A gyermekanesztéziában gyakoribb az inhalációs bevezetés, mint a felnőttek ellátásában, ezért nagy jelentőségűek az alkalmazott párolgó anesztetikum tulajdonságai. Szükséges feltétel, hogy gyors indukciót tegyen lehetővé, a bevezetés során ritkán alakuljon ki köhögés, laringospasmus, hipoxia és a betegek gyorsan ébredjenek. Napjainkig a leggyakrabban használt szer a halotán volt, mely könnyű, problémamentes narkózis bevezetést tett lehetővé. Nagy-Britanniában már forgalomba került egy új szer, a sevoflurane, mely nagyon kevésbé oldódik a vérben (vér/gáz megoszlási hányadosa 0,47, a halotánra jellemző 2,1-del szemben). Vizsgálatok tanúsága szerint a halotánnál gyorsabb indukcióra alkalmas és a vérből is hamarabb kiürül, ezért az ébredés is gyorsabb.

A sevoflurane kellemes illatú, a légutakat alig izgatja, alkalmazása során igen ritkán fordulnak elő légúti szövődmények. Gyermekekben az ekvipotens koncentrációban adott halotánnal egyforma mértékű miokardiális depressziót és vérnyomáscsök-

kenést okoz és kevésbé fokozza a szív-izom katekolaminokkal szembeni érzékenységet. Az általa kiváltott légzésdepresszió azonos az ekvipotens koncentrációjú halotánéval.

A halotán ismételt alkalmazása ritkán ún. halotán hepatitiszt okozhat. Az általa előidézett májnekrozis akár halálos is lehet. Legvalószínűbb kiváltója hapténképződés egy halotán metabolittal, a trifluorecetsavval, hepatotoxikus antitestek és szabad gyökök keletkezése. A halotán hepatitisz ritkább gyermekkorban, mint felnőttekben, de nem kisebb jelentőségű. Minthogy a sevoflurane-nak kisebb frakciója metabolizálódik a májban és nem képződik trifluorecetsav, hepatitiszsel nem kell számolnunk alkalmazása során. A hapténképződés a sevoflurane-metabolit hexafluoroizopropanollal jóval kisebb mértékű, és szabad gyököket sem sikerült kimutatni. 2 millióból mindössze 4 esetben számoltak be hepatotoxicitásról.

A sevoflurane csekély toxicitása miatt különösen alkalmas szer a gyermekaneszteziológiában, hiszen gyakran kényszerülünk ismételt inhalációs anesztézia végzésére. Az egyéb forgalomban lévő párolgó anesztetikumok (enflurán, izoflurán) alkalmazatlanok rutinszerű indukciós alkalmazásra, mivel esetükben a halotánnál gyakrabban fordulnak elő perioperatív szövődmények (főleg légúti izgalom miatt).

Kaudális epidurális bloká. Ez a módszer, melynek során kaudális behatolásból lokál anesztetikumot fecskendezünk az epidurális térbe, az egyszerű kivitelezés és a nagy sikerráta előnyeit ötvözi a leggyakrabban alkalmazott regionális anesztéziológiai technika gyermekkorban. Széles körben elterjedt újszülöttek, csecsemők és gyermekek esetében orchidopexia, circumcisio és inguinális herniotómiák esetében éppúgy, mint alsó végtagi vagy a medencén végzett ortopédiai és alsó hasi műtétek során. Legfőbb hátránya rövid hatástartama, mivel a hosszú hatású lokál anesztetikumok (pl. bupivacain) is csak 3–4 órára biztosítanak megfelelő analgéziát. Sokféle additív szerrel próbálták megnyújtani az egyszeri dóziséis lokál anesztetikumok hatástartamát. A helyi érzéstelenítőkhöz kevert opiátok megnyújtják ugyan a szer hatástartamát, de az általuk okoz-

ott késői légzésdepresszió miatt a betegek fokozott felügyeletet igényelnek.

Alternatív kiegészítőként a clonidinnal és ketaminnal folynak vizsgálatok. A clonidin az alfa-2 adrenerg receptor agonista gyógyszer család egyik, a belgyógyászatban és az anesztéziában antihipertenzív, szedatív, premedikációs és analgetikus szerként gyakran alkalmazott tagja. Analgetikus hatásmechanizmusa epidurális alkalmazása során valószínűleg a descendáló noradrenerg medullospinális pályák stimulálása révén valósul meg. Ezek a pályák gátolják a gerincvelő hátsó szarvában a nociceptív neurotranszmitterek felszabadulását. A ketamin gyermekeknél széles körben elterjedt anesztetikus és analgetikus szer. Blokkolja az agonista N-metil-D-aszpartát (NMDA) által stimulált glutamát receptorokat. NMDA-receptorokat találunk a központi idegrendszerben, így a gerincvelőben is. Állatkísérletekben a ketamin, hasonlóan a szisztémás alkalmazáshoz, epidurálisan adva is okoz analgéziát gerincvelői szinten. Ez a jelenség, valamint az, hogy nem okoz légzésdepressziót, terelték a figyelmet a ketamin felhasználására posztoperatív analgészia biztosítása céljából.

Kaudális epidurális anesztézia során mind a ketamin, mind pedig a clonidin megnyújtották a bupivacain hatástartamát. A 0,25%-os bupivacainnal végzett kaudális epidurális analgészia 3–4 órás időtartamát 1–2 µg/kg clonidin hozzáadása átlagban 9–16 órára növelte. 0,25%-os bupivacain és ketamin kombinációja során az átlagos hatástartam egyszeri injekció esetében 12,5 óra volt. Gyermekekben a kaudális epidurális analgésziájának megnyújtására a ketamin optimális dózisa 0,5 mg/kg. Gyermekekben a vizsgált mellékhatások (hemodinamikai változások, légzésdepresszió, motoros blokk, vizeletretenció, posztoperatív szedáció) tekintetében nem volt különbség az epidurálisan clonidint vagy ketamint kapott, illetve a kontrollcsoport között. Mindaddig, amíg újabb hosszú hatású, a szenzoros rostokat szelektívebben blokkoló lokál anesztetikumokat nem sikerül kifejleszteni, célszerűnek tűnik a fentebbi kombinációk alkalmazása.

Következtetések. Az említett, újonnan kidolgozott lehetőségek nagy je-

lentségük a gyermekanesztéziában, talán még fontosabbak, mint felnőttek körében, ahol ritkább az inhalációs indukció és kevésbé nélkülözhetetlen a felszíni bőrérzéstelenítés. A kaudális epidurális anesztéziának kevesebb indikációja van felnőttkorban, mint gyermekek esetében, bár az additív szerek alkalmazása epidurális helyi érzéstelenítős infúziók és spinális anesztézia során esetükben is hasznos lehet.

Király Ágnes dr.

Andrológia

Az erekciós diszfunkció. Starke, K. (Forschungsstelle Partner- u. Sexualforschung, 04774 Leipzig. Bästleinstr. 10.): Sexualmedizin, 1998, 20, 6.

A 6 oldalas – a cím szerint epidemiológiai és demográfiai aspektusú – tanulmány már a bevezetőben kihangsúlyozza, miszerint lényegileg nem tudjuk, hogy a korai magömlés, ill. ennek ante portas változata milyen gyakori és ha tudnánk, az mit sem segítene azon, aki emiatt szenved. A néhány ezres esetek elemzése szerint ez 2–52%-ban fordul elő, de az interjú alacsony válasza attól is függ, hogy a kérdést hogy tették fel nekik (pl. a közönség során a megfelelő időpontban szokott-e a hímtag nem, vagy nem eléggé merev lenni).

A panaszt számtalan körülménnyel szokták magyarázni és a szerző közül egy táblázatot arra vonatkozóan, hogy az egyes okok gyakorisága szignifikáns-e. (Igaz ugyan, hogy arról nincs szó a tanulmányban, hogy hány eset alapján és milyen forrásból erednek az adatok. Ref.) Megjegyzendő azonban, hogy a gyakorlatban általában sohasem szokott egyetlen ok szerepelni.

Az természetes, hogy a kor előrehaladtával e panaszok gyakoribbak.

Nincs szerepe a foglalkozásnak, képzettségnek, vallásnak, a lakóhely nagyságának és annak, hogy Németország melyik szövetségi államában (régii NSZK, vagy NDK) lakik-e.

Szignifikáns tényezőknek minősül a szülői ház (neveltetés, családi milió), a lakáskörülmények és az, hogy eddig hány szexpartnere volt. Még erősebb az oki tényező jelentősége annak, hogy általános életvezetési problémái vannak, ha nem él házasságban, ill. ha

igen, félre szokott-e lépni, s ritkán közöszl. A legjelentősebb tényezőnek a különböző félelmek bizonyultak és az, ha a partnerrel nem kiegyensúlyozott a kapcsolata.

Aszódi Imre dr.

Szempontok a merevedési zavarok korszerű megítéléséhez. Wagner, G. (University of Copenhagen, Koppenhága, Dánia), Saenz de Tejada, I. (Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spanyolország): BMJ, 1998, 316, 678.

A szerzők az utóbbi évek merevedési zavarokkal foglalkozó irodalmát és saját tapasztalataikat felhasználva ismertetik az erektilis diszfunkció (E. D.) etiológiájával, vizsgálatával és kezelésével kapcsolatos újdonságokat. Az E. D. a köztudottnál gyakoribb probléma. 1290, 40–70 éves férfin elvégzett vizsgálat szerint a megkérdezettek 52%-ánál volt valamilyen mértékű merevedési probléma és 9,6%-nál teljes impotencia. A gyakoriság az életkor előrehaladtával és az esetleges kísérő betegségek meglétekor fokozódik. Az utóbbi évek E. D.-val kapcsolatos anatómiai és élet-tani kutatásainak egyetlen újdonsága annak a felismerése volt, hogy a barlangos testek ér- és simaizomelemeinek elernyedésében és ezáltal a merevedés létrehozásában központi szerepet játszó anyag a nitrogén-monoxid.

Az E. D. etiológiájában kiemelik a krónikus betegségek szerepét. Cukorbetegségnél 28%, a magasvérnyomásbetegségnél 15%, a szív- és érrendszeri betegségek esetén 39% a teljes merevedési képtelenség előfordulási aránya. Hormonális okokat áttekintve kiemelik, hogy a tesztosteron nem az erekció, hanem inkább a libido létrehozásában játszik szerepet, így erekciós problémák esetén csak kiegészítő kezelésként jön szóba adagolása. Ugyancsak gyakori a gyógyszer-mellékhatásként jelentkező E. D., ennek gyakorisága az összes eset 25%-a. A pszichogén eredet inkább a fiatalok intermittáló E. D.-ja esetén játszik szerepet, de az organikus problémáknál is gyakran jelen van másodlagos pszichés komponens. Az E. D. vizsgálatok az általános és pszichoszexuális anamnézis, a fizikális vizsgálat

és laboratóriumi vizsgálatok alapján a betegek többségénél megállapítható a probléma eredete és megkezdhető a hatékony kezelés. Hormonvizsgálatok a libido kifejezett csökkenésekor vagy más endokrin panaszok esetén szükségesek. Részletes keringési vizsgálatokat csak azoknál indokolt elvégezni, akiknél sebészi kezelés jön szóba. A kezelési lehetőségeket illetően a pszichés kezelés az utóbbi időben csökkenő jelentőséggel bír, tekintettel arra, hogy bebizonyosodott, a betegek jelentős részénél organikus ok is jelen van. Hormonális kezelés csak hipogonadizmusban, illetve a hiperprolaktinemiában szenvedőknél javítja a merevedést. A per os gyógyszeres kezelést illetően kiemelik, hogy a jelenleg rendelkezésre álló gyógyszerek hatékonysága alacsony. Egy klinikai kipróbálás alatt lévő készítmény – ami a corpus cavernosum simaizomzatának elernyedésében kulcsszerepet játszó NO szintjét emeli – a vizsgálatok alapján jelentősen hatékonyabbnak bizonyult az eddigi per os szereknél. Az organikus eredetű erekciós problémák 50%-ánál, a pszichés eredetűek 90%-ánál volt hatásos.

A legelterjedtebb gyógyszeres kezelés napjainkban a barlangos test önjekciózása Prostaglandin E₁-gyel. Ez az összes beteg 80%-ánál hatékony, emellett viszonylag biztonságos, Intraurethralis alkalmazása is használatos, ennek hatékonysága 40% körüli. A vákuumeszköz segítségével létrehozott merevedés – mivel nem tökéletes és a partnertől titokban nem alkalmazható – főleg az idősebb, házasságban élők körében elfogadott, míg a fiatalabbak általában más kezelést igényelnek. A hajlítható és a hidraulikus penisprotézisek műtéti alkalmazására általában akkor kerül sor, ha a megelőző kezelési módszerek csődöt mondtak. Artériás rekonstruktív műtétek esetén jó eredmény csak fiatal, nem dohányzó betegeknél, izolált (traumás) artériás léziók esetén várható. A vénás elfolyás csökkenését célzó vénalektóéseket csak fiatal betegeknél végzik, hosszú távú eredményességük 30% körüli. Mind-ezen műtétek eredménytelensége esetén – vagy ha a betegnél a kísérő betegségek (diabetes, hypertonia) miatt eleve nem várható jó eredmény – penis protézis műtét jön szóba.

A szerzők azt a végkövetkeztetést vonják le, hogy bár a merevedési za-

varok ideális kezelését még nem találták meg, az utóbbi években jelentős haladás észlelhető e téren. A társadalom nyitottabbá válása ösztönözte a kutatást és a betegek számára könnyebbé tette a gyógyulás keresését. Ennek ellenére az orvosok ma még általában kerülnek az ilyen irányú panaszok megbeszélését. Az orvosképzés területén javítani kell az ismereteket az E. D.-ről és az emberek jobb tájékoztatása is szükséges arról, hogy hatékony kezelési lehetőségek állnak rendelkezésre.

Fekete Ferenc dr.

Családtervezés

Patchwork. Pro Familia Magazin, 1998, 26, 1. szám

A folyóirat e szintén tematikus száma fontos társadalmi kérdésre mutat rá, nevezetesen arra, hogy a napjainkban oly gyakori válások miatt mennyi gond származik, így a család jellege is módosult, az ma már sok szempontból eltér a hagyományos családmódellettől. Ezt az új típust nevezzük „patchwork”-nak – németül „Flickwerk”-nek, amit darabokból álló dolognak, agyonfoltozott holminak, fércműnek, tákolmánynak lehet – a szótár szerint – fordítani. A főszerkesztő bevezető cikke szerint olyan családokról szólnak a cikkek, amelyekben mindkét házasság elvált és új házasságában arra törekszik, hogy az előző családból származó gyermekekről gondoskadjon.

Minél több a válás, annál több az érintett gyermek, ezért ezzel a szituációval foglalkozni kell, támogatni kell e „szülőket” abban, hogy továbbra is szem előtt tartsák e gyermekek érdekeit.

Korábban főleg azzal foglalkozott a nyilvánosság (sajtó, tudomány), hogy a nők milyen hátrányos helyzetbe kerülnek a válás miatt, főleg, ha a férj hagyja el őket, és pedig többnyire a nőknél maradnak a gyermekek. Napjainkban az elvált férfiak kérnek szót, egyesületet alkotnak, sőt már újságuk is van Németországban. Hisz a válás sokszor gyűlöletet, bosszút, megaláztatást szül.

Napjainkban főleg a középosztályban érdekes érték- és szerepváltozás figyelhető meg, egyfelől a válás meg-

ítélésének a tekintetében, másfelől pedig abból a szempontból, hogy az apák a válás után gyermekeikkel milyen kapcsolatban maradnak. Ez ugyanis nagyon fontos a gyermek számára is, a szakirodalom mégis keveset foglalkozik ezzel a kérdéssel.

Igaz ugyan, hogy a gyermekét egyedül nevelő anyának naponta sok teendője, kötelessége van, hogy gyermekét ellássa, de abban, hogy az elvált apák a gyermekellátás terén visszafogják magukat, az anyát pácban hagyják, nem egyedül az apák a hibásak, hiszen kevés segítséget kapnak a tekintetben, hogy rájöjjenek arra, mi a teendőjük és ha segíteni akarnak, miként tehetik ezt meg. Hisz a gyermeknek szüksége van apára, az apafigurára nemétől függetlenül és így szinte érthetetlen, hogy az anya miért gátolja az apát abban, hogy a törvény által is biztosított jogával éljen, részt vállaljon a gyermeke nevelésében.

Az így összefoglalt lényegét több cikk igyekszik szemléltetni és e képekből csak néhány érdekesnek tűnő gondolatot emelünk most ki. Hangsúlyozzuk azonban, hogy most ún. „rendes” apákról van csak szó, akik gyermekükért tenni is akarnak, szeretik a gyermeküket, nem tehernek tekintik őket (mert tartásdíjat kell fizetni), nem voltak durva, verekedő alkoholisták, aránylag békésen zajlott le a válás. Íme néhány jellegzetes, szellemes, találó és elgondolkodtató megjegyzés:

– A legtöbb gyermek házasságon belül születik, de sok házasságon kívül nő fel.

– A XIX. században sem tartott minden házasság addig legalább, amíg a gyermekek felnőttek, hisz a házasságkötés utáni 20 éven belül minden harmadikban özvegy maradt az egyik fél.

– A gyermekmesékben is hemzsegek az árva gyermekek és gonosz mostohák.

– A házasság mint összetartó erő gyengül, kiszolgált, csak a homoszexuálisok küzdenek ezért a privilégiumért.

– Az NDK-ban állami feladat volt a család segítése, ezért fiatal korban kötötték a házasságokat és „gyakran”, mert gyakran váltak is el. De gyakori volt a gyermekét önállóan nevelő – de kereső – anya és a „vad-házasság” is. A család szerepét sokszor vette át az állam (képzés, betegápolás, szoc. otthon stb.).

– Elterjedt az a nézet, hogy csak a szerelem a házasság alapja, ezért is gyakoribbá vált a válás, mert sokan beleszeretnek valakibe és ez feljogosít a válásra.

– Tipikus női probléma: gyermek, vagy hivatás.

– A családi összetartozás érzését gyengíti a modern életvitel: urbanizálás, mobilitás és migráció, s ezek miatt sok időt töltenek „házon kívül”.

– Csak 1976-ban törölték ki a német polgári törvénykönyvből a családon belüli patriarchátus fogalmát, nincs családfő.

– Pontosítandó, hogy kinek kell és kinek szabad s milyen körülmények között a gyermekről gondoskodni és ki tilthatja ezt meg.

– A férfi nemcsak spermadonor és elartó, az apaság mindennapos megélt kapcsolat a gyermekkel. A gyermeknek szüksége van az apára azért is, hogy bele ne fulladjon az anyába, az apa férfimodell is. Ezt erősíti a papás szülés is.

– Ha mostohaapa kerül a családba, kényes helyzet alakulhat ki. A mostoha barát legyen, vagy az apa konkurense. Az apának sokszor bizonyítania kell, hogy szükség van rá, áldozatnak tekint sokszor magát.

Mindezek és még sok körülmény miatt kiutat kell találni és ehhez a „hivatal” (gyámügy, bíróság stb.) kevés segítséget tud nyújtani. A pszichológiai vagy ügyvédi tanácsadás gyakorlatilag elégtelen, mert e speciális feladatra nincs felkészülve. Ezért alakult ki először az USA-ban a mediációs tanácsadás, s ezt kezdi már Németországban is bevezetni. A mediátor jogász, pszichológus, pedagógus stb. alapképzés után többéves képzésben részesül, és az érintett családtagok együtt fordulnak hozzá a modus vivendi megkeresése végett.

Alapelve, hogy a válásnak nem kell a családi kapcsolatot teljesen szétzilálnia, az egyes családtagoknak a gyermekhez való viszonyát (és sokszor a többféle gyermekét egymáshoz) valahogy békésen és lehetőleg mindenki megaláztatására rendezni kell. Segítséget ad tehát a sokszínű konfliktus-szituáció oldásához.

A tanácsadás – megoldáskeresés – általában 10–15 ülést igényel egyenként 60–90 perces időtartammal. Első lépésként meg kell fogalmazni az ülések forgatókönyvét, majd meg

kell határozni a leglényegesebb megoldandó szituációkat és azt is, hogy az érdekeltek milyen megoldást képzelnek el. Ezek után jön az érdek egyeztető tárgyalás és a megállapodásoknak megfelelő életmód kipróbálása.

Egy-egy ülés költsége 250–300 DM. A mediátorhoz fordulók általában iskolázottak és nem rosszul keresők. A felek közötti kommunikációra is megtanít ez a kezeléstanácsadás, hisz már az is „eredmény”, hogy hajlandók együtt elmenni a mediátorhoz és előzetesen megállapodni a költségek egymás közötti megosztásáról.

Persze ez sem képes minden problémát mindenki megelégedésére megoldni, de mindenképp tompíthatja az éles vitákat és az ügyes szakember elérheti, hogy egyik fél se érezze magát kismizmizve és tudomásul veszik, hogy a gyermek érdekét szolgálja a békés egymás mellett élés.

[Ref.: El lehetne azon gondolkodni, hogy ilyesmi hazánkban is elkelne, sok gyermek láthatná ennek hasznát és a hivatalok is (gyámügy, bíróság) mentesülhetnének egy sereg aktától és ha közös kiutat sikerül találni, az megnyugtatóbb, mint az „ítélet”. A leírtak szerint a mediátornak ráképzés formájában szüksége van arra, hogy pár évig tanulja ezt a mesterséget, tehát nem valószínű, hogy autodidakta módszerek eredményhez vezetnek. A mediátor segítséget tud nyújtani a valóper előtt és annak lezárása után is. De szükséges, hogy a mediátort adott esetben jogász, pszichológus szaktanácsadással támogassa.]

Aszódi Imre dr.

Bioetika

Sterilizálási műhibaper Németországban. Bohne, M. (D-30163 Hannover Kollenrodstr. 14.): Sexualmedizin, 1998, 20, 67.

Németországban egy urológus „kézésre”, tehát nem betegség miatt, sterilizált egy férfit, és ezt követően gyermeke született. A férfi az orvost beperelte és a bíróság az orvost kártérítésre kötelezte. Ebből azonban botrány keletkezett, amit a sajtó is felfújt, de szakfolyóiratok is foglal-

koztak az ügygel. A referált cikk mindezekre reflektál a lap vezércikkében.

A bíróság megítélte a kártérítést, mondván, az orvos nem teljesítette azt, amit szerződésben vállalt, azaz nem volt 100%-os az „eredmény”, hisz „kár” keletkezett azáltal, hogy gyermek született, a gyermek tehát „kár”. (Valahogy hasonlít ez az eset a hazánkban nemrég lezajlott művi ab. botrányhoz. Ref.)

Egy szakértő szerint az orvos helytelenül járt el, mert a műtét előtt nem világosította fel a beteget arról, hogy két spermavizsgálattal kell a beavatkozás után meggyőződni az eredményről. Jelen esetben csak műtét után szólt és csak egyetlen spermavizsgálatot ajánlott. Az is helytelen volt, hogy az eltávolított ductusdarabot nem vizsgálta meg szövettanilag.

A szerző szerint kérdés, hogy mit kell tenni a vasectomia minőségének a biztosítására.

A német urológiai társaság éves ülésein 1955–1988 között 3822 előadás hangzott el és a vasectomiával csak hat foglalkozott. Az egyik előadó szerint (1982) szükség lenne a vasectomia standardjának a kidolgozására, de ez a mai napig sem történt meg.

A német urológiai tankönyvek sem emelik ki a szövettani vizsgálat elengedhetetlen voltát. Hét könyvből csak 3 tartja ezt szükségesnek s csak 4 ajánlja az utólagos spermavizsgálatot.

A műtét előtti felvilágosításról pedig nincs is szó. Hogy minősíthető ezek szerint műhibának az, ami tankönyvszerű, hisz nem köteles minden orvos minden tankönyvet ismerni.

[Ref.: Bár sajnálatos, hogy hazánkban nagyon kevés vasectomia történik, a cikk ismertetése nem az elretentést hivatott szolgálni. Sőt az lehet a cél, hogy e lehetőségre felhívja a figyelmet, hisz ez egyike a legmegbízhatóbb fogamzásgátlási módszereknek. De arra is felhívja a figyelmet, hogy minden beavatkozás előtt fontos a szakszerű felvilágosítás. A sterilizálás hazai jogi szabályozása pedig többek között azért is jobb a legtöbb más országbelinél, mert a kézés-döntés után még 3 hónapi kötelező várakozást-gondolkozást ír elő.]

Aszódi Imre dr.

Újra a vasectomiáról. Bohne, M. (D-30163 Hannover, Kollenrodstr. 14.): Sexualmedizin, 1998, 20, 79.

A szerző az ismertetett vezércikkben felül egy másik dolgozatban is visszatér a sterilizációs botrányra, ami több bírói fórumot is megjárta. Főleg azt kifogásolja a cikkíró, hogy a jogászok fogalmazása szerint a „gyermek-kár”, azaz kárt okozhat így az orvos: „az orvosoknak a nem kívánt szaporodásért felelniük kell”, legalábbis anyagilag. Ez a vélemény oda vezetett, hogy elterjedt az a hit, hogy ha sikertelen a sterilizáció, az orvosnak kell tartásdíjat fizetnie. Ez a sajtókampány igen ártalmas volt, elbizonytalanította mind az orvosokat, mind az érintett lakosokat.

Az nem új dolog, hogy az orvos felelős az általa végzett minden beavatkozásért, kezelésért, így a sterilizálásért is. Az adott esetről szóló újságcikkek jogilag tekintették meg az ügyet, arra a régi időre emlékeztettek, amikor még azt mondták, hogy a családtervezés erkölcstelen dolog, a cikkek olykor meddővé tétel helyett a kiherélést írták. Az ilyen félresikerült eset minden bizonnyal ritka, mert különben nem keletkezett volna ilyen nagy sajtóbotrány. Hisz minden fogamzásgátló módszernek – így a vasectomiának is – van hibahatára és a legmegbízhatóbb ma is a vasectomia. A műtét többnyire nem betegség miatt, orvosi javallatra történik, hanem az illető kérésére (Gefälligkeitsvasectomie). Korábban pedig a nemzőképtelenség okozása büntetendő cselekménynek minősült, ha az nem volt orvosilag indokolt, így sok a joghézag.

Az orvos és a beteg között kommunikációs zavar is van, hiszen ilyen esetben nem az orvos dönti el, hogy szociális stb. ok miatt indokolt-e a beavatkozás, hanem a beteg, aki nem beteg, hanem ügyfél. Az orvos csak kiszolgálja a beteget. Ilyen botrány után sok urológus el fogja a sterilizálást kérő ügyfelet utasítani és ez kinek lesz jó?

[Ref.: Ismételtlen is csak utalni lehet a hazai ab.-botrányra, ami végső soron senkinek sem használt. Ugyanakkor figyelmeztethet bennünket, orvosokat arra, hogy – képletesen szólva – minden kórház-rendelő kapujában ott állhat majd valaki, aki a kijövő beteget feljelentésre motivál-

hatja és az indokolatlan esetekben a betegnek nincs veszténivalója, a feljelentő ügyvédje pedig csak a megbízója kívánságát teljesíti. Mit mond erre vonatkozóan az ügyvédi etika?

De kérdés az is, hogy az újságíróképzés során esik-e szó arról is, hogy

a speciális szakkérdésekben – pl. az orvosi esetekben – tanácsos a botrány hangoztatása előtt pontosan informálódni és arra is gondolni, hogy a cikknek milyen káros egészségügyi – közegészségügyi – következménye lehet, pl. akkor is, ha

rákellenes csodaszer „eredményéről” számolnak be és ezért egyesek elmulasztják a reménnyel okkal kecsegtető orvosi kezelést.]

Aszodi Imre dr.

Tisztelt Olvasó!

Az Orvosi Hetilap hasábjain már olvashatott arról, hogy a **Springer Hungarica Kiadó** a közeljövőben rendkívüli vásárlási akciót szervez. Bár ennek részleteit az előző számban közzétettük, szeretném figyelmét ismételten felhívni a legfontosabbakra.

A kiadó vezetősége, ismerve az egészségügy és az abban dolgozók szűkös anyagi helyzetét, úgy döntött, hogy a képzés és továbbképzés támogatásaként, valamint az orvosi könyvtárak állománybővítésének megkönnyítésére kedvezményes vásárlási lehetőséget biztosít minden érdeklődő számára 1998. szeptember 1. és október 31. között a kiadó Budapest IV., Csányi László utca 36. sz. alatti raktárában, munkanapokon 8 és 18 óra között. Kedvező áron kínáljuk a kiadó eddig megjelent és még kapható valamennyi kötetét, természetesen beleértve az ez évi új kiadványokat is.

A meglévő könyvekből, témakörök szerinti csoportosításban, különböző csomagokat állítottak össze munkatársaim, s ezeket a rendkívüli árengedményen kívül igen kedvező fizetési feltételekkel kínáljuk. Intézményi vásárlóink az eddigi gyakorlattól eltérően, 60 napos fizetési határidővel kaphatják meg a kiválasztott csomagokat. Egyedi megállapodások alapján, szükség esetén, lehetőséget látunk részletfizetésre is. Hangsúlyoznom kell azonban, hogy ezt az előnyt kizárólag közületeknek tudjuk nyújtani, egyéni vásárlóink ezzel a lehetőséggel nem élhetnek.

Az igen kedvező árakon kívül extra kedvezményt is adunk; a korábbi kiadású, ám még mindig aktuális könyveinkből szabadon választhatnak egyéni és közületi partnereink, az alábbiak szerint;

20 000 Ft-ig történő vásárlás esetén a felkínált könyvekből	2 db-ot,
20 001– 40 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	5 db-ot,
40 001– 70 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	10 db-ot,
70 001–100 000 Ft közötti vásárlás esetén a felkínált könyvekből	15 db-ot,
100 001 Ft felett tízezerként újabb 1–1 db-ot.	

Kedves Olvasó! Felhívom szíves figyelmét arra, hogy a felsorolt kedvezmények kizárólag a kiadónál történő közvetlen vásárlás esetében és a jelenlegi készletek erejéig érvényesek, továbbá egyéb – például az Orvosi Hetilap előfizetőit megillető, illetve kongresszusi – árengedményekkel nem vonhatók össze. A megadott határidőn túl beérkező megrendelések már csak az eredeti bolti áron teljesíthetők. A kiadó fenntartja magának a jogot, hogy a megadott két hónap alatt a kedvezménybe bevont könyvek kínálatán és árán változtasson.

Ajánlatainkat az Orvosi Hetilap hasábjain folyamatosan megjelentetjük. További felvilágosítással a kereskedelmi és a marketing osztály dolgozói szívesen állnak az érdeklődők rendelkezésére a 370-0599 és a 370-0626 telefonon.

Bízom abban, hogy Ön, kedves Olvasó, saját tapasztalata alapján győződik meg arról, hogy most valóban rendkívül kedvező áron juthat a munkáját segítő magyar nyelvű szakirodalomhoz.



Springer

Tisztelettel:

Tasnádi Zoltán
a Springer Hungarica Kiadó
ügyvezető igazgatója

**A Springer Hungarica kedvezményes csomagkínálata
1998. szeptember 1–1998. október 31.**

*A kedvezményes vásárlási lehetőségek részletes tájékoztatója
a 2052. oldalon olvasható.*

1. Neurológia-pszichiátria tárgykörben

Bencsik–Klivényi–Vécsei: Liquordiagnosztika
Bitter: Szorongásos kórképek
Katona: Rövid pszichiátria
Kempfer: Neuropathiák
Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma
Rajna: Epilepszia
Teljes bolti ár: 9250,- Ft
Kedvezményes ár: 6000,- Ft

2. Onkológia tárgykörben

Kahán: Emlőrák – ma
Kásler: Onkotériapiás protokoll
Köves: Stomák és sipolyok képzése és ellátása
Pálóczi–Kelényi: Non-Hodgkin-lymphoma
UICC: Klinikai onkológia
Teljes bolti ár: 14 590,- Ft
Kedvezményes ár: 10 000,- Ft

3. Kardiológia tárgykörben

Cserhalmi: Szívelégtelenség
Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor
Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában
Teljes bolti ár: 6780,- Ft
Kedvezményes ár: 4400,- Ft

4. Sebészeti eljárások tárgykörben

Gaál–ifj. Széll: Sebészeti zsebkönyv
Gáspár: Laserek az orvosi gyakorlatban
Gáspár: Lasersebészet
Teljes bolti ár: 6770,- Ft
Kedvezményes ár: 4400,- Ft

5. Immunológia, endokrinológia, hematológia tárgykörben

Hoffbrand: A haematologia alapjai
Greenstein: Rövid endokrinológia
Pecze-Sas: Hematológia
Péter: Gyermekendokrinológia
Playfair: Rövid immunológia
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban
Teljes bolti ár: 13 150,- Ft
Kedvezményes ár: 8000,- Ft

6. Diabetológia tárgykörben

Fövényi: Diabetológia (Háziorvos könyvek)
Howorka–Fövényi: Funkcionális inzulininterápi
Teljes bolti ár: 2380,- Ft
Kedvezményes ár: 1700,- Ft

7. Bőrgyógyászat tárgykörben

Levene–White: Bőrgyógyászati atlasz
Molnár: Bőrgyógyászat (Háziorvos könyvek)
Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai
Teljes bolti ár: 8590,- Ft
Kedvezményes ár: 6500,- Ft

8. Stomatológia tárgykörben

Divinyi: Fogászati implantológia
Terner: Stomatológia (Háziorvos könyvek)
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek
Teljes bolti ár: 5380,- Ft
Kedvezményes ár: 4000,- Ft

9. Alternatív gyógyászat tárgykörben

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I.
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II.
Buegel: Homeopátiás orvoslás
Ormos: Manuális terápia
Teljes bolti ár: 6780,- Ft
Kedvezményes ár: 4300,- Ft

10. Ortopédia tárgykörben

Cziffer: Operatív töréskézelés

Koó: Arthrtis psoriatica
Varga: Lumbalis spinalis stenosis
Teljes bolti ár: 13 890,- Ft
Kedvezményes ár: 10 500,- Ft

11. Belgyógyászat tárgykörben

Bitter: Szorongásos kórképek
Matos: Időskorú betegek kezelése (Gyógyszeres terápia)
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv
Teljes bolti ár: 5780,- Ft
Kedvezményes ár: 4000,- Ft

12. Gyermekgyógyászat tárgykörben

Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból (Házi-
orvos könyvek)
Hervei: Neonatalis icterus
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban
Péter: Gyermekendokrinológia
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek
Velkey: Gyermekgyógyászati praktikum (Háziorvos
könyvek)
Teljes bolti ár: 10 030,- Ft
Kedvezményes ár: 6700,- Ft

13. Háziorvos könyvek sorozat (teljes)

Berényi: Radiológia
Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból
Eckhardt: Onkológia
Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok
Fórizs–Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok
Fövényi: Diabetológia
Gáspár: Softlaser-terápia
Hutás: Pulmonológia
Káli–Offner–Tonelli: Kardiológia – angiológia
Lintner–Pajor: Szülészet-nőgyógyászat
Makó–Sonkodi: Nefrológia
Molnár–Csabai: A gyógyítás pszichológiája
Molnár: Bőrgyógyászat
Papp: Szemészeti praktikum
Ribári–Fabinyi: Fül-orr-gégészet
Swanson: Háziorvosi kazuisztika
Schmidt–Szirányi: Sebészet
Szemere–Nékám: Gyakorlati allergológia
Szepesvári–Szepesvári: Szűrővizsgálatok
Tankó: Urológia
Terner: Stomatológia
Velkey–Sólyom–Vissy–Nagy: Gyermekgyógyászati prak-
tikum
Vízkelety–Szendrői: Ortopédia
Teljes bolti ár: 35 280,- Ft
Kedvezményes ár: 20 000,- Ft

14. Gyógyszeres terápia sorozat

Gödény–Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek
Gömör: Nem-szteroid gyulladásgátlók
Jávör–Pár: Gasztroenterológia-hepatológia
Matos: Időskorú betegek kezelése
Pecze–Sas: Hematológia
Teljes bolti ár: 7160,- Ft
Kedvezményes ár: 5000,- Ft

15. Rövid... sorozat

Greenstein: Rövid endokrinológia
Katona: Rövid pszichiátria
Neal: Rövid farmakológia
Playfair: Rövid immunológia
Teljes bolti ár: 7560,- Ft
Kedvezményes ár: 4800,- Ft

16. Betegoktató könyvek

Kékes: Tudnivalók a magas vérnyomásról
Lavicska: Napló betegeimnek
Makó–Szöllősy: Tanácsok vesebetegeknek
Teljes bolti ár: 1770,- Ft
Kedvezményes ár: 1200,- Ft

A Springer Hungarica kedvezményes könyvajánlata 1998. szeptember 1–1998. október 31.

A kedvezményes vásárlási lehetőségek részletes tájékoztatója a 2052. oldalon olvasható.

Egyedi kötetek

Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv I. köt. 1800,- (2200,-)
Augustin: Természetgyógyászati kézikönyv II. köt. 2000,- (2500,-)
Bálint-Bender: A fizioterápia elmélete és gyakorlata 1500,- (2200,-)
Bencsik-Klivényi-Vécsei: Liquordiagnosztika 1200,- (1490,-)
Bitter: Szorongásos kórképek 1300,- (1590,-)
Buegel-Lewis-Chemin: Homeopátiás orvoslás 900,- (1290,-)
Cziffer: Operatív töréskezelés 8500,- (9900,-)
Cserhalmi: Szívelégtelenség 1100,- (1390,-)
Divinyi: Fogászati implantológia 2200,- (2500,-)
Gaál-ifj. Széll: Sebészeti zsebkönyv 1400,- (2200,-)
Gáspár-Kásler: Laserek az orvosi gyakorlatban 1500,- (1980,-)
Gáspár: Lasersebészet 2300,- (2590,-)
Greenstein: Rövid endokrinológia 1500,- (1890,-)
Halász: Epilepsziás tünetegyüttesek 1400,- (1690,-)
Hervei: Neonatalis icterus 1100,- (1290,-)
Hoffbrand: A klinikai haematologia alapjai 3500,- (4900,-)
Howorka-Fövényi: Funkcionális inzulinterápia 1300,- (1490,-)
Kahán-Bordás: Emlőrák – ma 1100,- (1390,-)
Kahle: Anatómia 2900,- (3900,-)
Katona: Rövid pszichiátria 1500,- (1890,-)
Károlyi: Az implantálható kardioverter-defibrillátor 1000,- (1490,-)
Kásler: Onkoterápiás protokoll 1300,- (1900,-)
Kempner: Neuropathia 900,- (1200,-)
Kékes-Kincses-Várhelyi: Egészségügyi informatika 500,- (980,-)
Kodó: Arthritis psoriatica 1100,- (1490,-)
Köves: Stomák és sipolyok képzése és ellátása 4300,- (4900,-)
Köves: Az obstruktív alvási apnoe szindróma 1300,- (1590,-)
Kühnel: Szövettan 2100,- (3900,-)
Levene-White: Bőrgyógyászati atlasz 4400,- (4900,-)
Neal: Rövid farmakológia 1500,- (1890,-)
Nékám-Szemere: Táplálkozási allergiák 500,- (980,-)
Nyírjesi-Hernádi: Nőgyógyászati rákmegelőzés 700,- (1490,-)
Opie: Gyógyszeres kezelés a kardiológiában 3500,- (3900,-)
Ormos: Manuális terápia 600,- (790,-)
Pálóczi-Kelényi: Non-Hodgkin lymphoma 2600,- (2900,-)
Péter: Gyermekendokrinológia algoritmusokkal 1100,- (1490,-)
Playfair: Rövid immunológia 1500,- (1890,-)
Poeck: Differenciáldiagnosztikai kérdések a neurológiában 600,- (979,-)
Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban 1200,- (1690,-)
Rajna: Epilepszia 1200,- (1490,-)
Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek 1500,- (1690,-)
Seidel: Fizikális vizsgálati kézikönyv 2300,- (2900,-)
Somos: A korszerű bőrgyógyászat alapjai 1200,- (1490,-)
Strausz: Bronchológia 1000,- (1690,-)
UICC: A klinikai onkológia kézikönyve 2200,- (3500,-)
Urbancsek-Rabe: Asszisztált reprodukció 300,- (690,-)
Varga: Lumbalis spinalis stenosis 2100,- (2500,-)

Gyógyszeres terápia sorozat

Gődény-Lampé: Terhesség és nőgyógyászati kórképek 1200,- (1490,-)
Gömör: Nem-szteroid gyulladásátlók 1600,- (1900,-)
Jávor-Pár: Gasztroenterológia - hepatológia 1000,- (1190,-)
Matos: Időskorú betegek kezelése 1100,- (1290,-)
Pecze-Sas: Hematológia 1000,- (1290,-)

Háziorvos könyvek sorozat

Berényi: Radiológia 1900,- (2200,-)
Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból 1400,- (1890,-)
Eckhardt: Onkológia 900,- (1190,-)
Ferencz: Orvosi laboratóriumi vizsgálatok 800,- (980,-)
Fórizs-Hetényi: Angiológiai Doppler-vizsgálatok 1300,- (1980,-)
Fövényi: Diabetológia 600,- (890,-)
Gáspár: Softlaser-terápia 1500,- (1790,-)
Hutás: Pulmonológia 800,- (1190,-)
Káli-Offner-Tonelli: Kardiológia - angiológia 1100,- (1390,-)
Leel-Össy: Neurológia 600,- (890,-)
Lintner-Pajor: Szülészet-nőgyógyászat 900,- (1100,-)
Makó-Sonkodi: Nefrológia 800,- (1190,-)
Molnár-Csabai: A gyógyítás pszichológiája 1100,- (1490,-)
Molnár: Bőrgyógyászat 1700,- (2200,-)
Papp: Szemészeti praktikum 1200,- (1690,-)
Ribári-Fabinyi: Fül-orr-gégészet 1200,- (1590,-)
Schmidt-Szirányi: Sebészet 900,- (1290,-)
Swanson: Háziorvosi kazuisztika 1200,- (1900,-)
Szemere-Nékám: Gyakorlati allergológia 900,- (1290,-)
Szepesvári-Szepesvári: Szűrővizsgálatok 1200,- (1980,-)
Tankó: Urológia 900,- (1290,-)
Terner: Stomatológia 700,- (1190,-)
Velkey-Sólyom-Vissy-Nagy: Gyermekgyógyászati praktikum 1300,- (1980,-)
Vízkelety-Szendrói: Ortopédia 1200,- (1600,-)

Egészségügyi ismeretterjesztő kiadványok

Cooper: Farkaséhség 200,- (490,-)
Cramm: Amit a baba szívesen eszik 200,- (340,-)
Kékes: Tudnivalók a magas vérnyomásról (Betegoktató könyvek) 400,- (590,-)
Lavicska: Napló betegeimnek 400,- (590,-)
Makó-Szóllósy: Tanácsok vesebetegeknek 400,- (590,-)
Szende: Gyógyszer a családban 600,- (890,-)

Nem egészségügyi kiadványok

Almar: Újra a Marson 200,- (490,-)
Bröcker: Atomfizika 600,- (980,-)
Dietel: Zenetörténet évszámokban 800,- (1490,-)
Fröhlich: Pszichológiai szótár 1000,- (1390,-)
Heinrich: Ökológia 600,- (980,-)
Jaschke: Lemezzabás 600,- (980,-)
Kunzmann: Filozófia 700,- (1190,-)
Michels: Zene 600,- (980,-)
Molnárka: A Maple V és alkalmazásai 500,- (890,-)
Reinhardt: Matematika 1000,- (1590,-)
Stauffer: Newtontól Mandelbrotig 500,- (980,-)
Stonier: Információ és az univerzum belső szerkezete 200,- (290,-)
Vogel: Kompakt fizika 300,- (490,-)
Witt: Controlling kis- és középvállalkozások számára 300,- (590,-)

(Zárójelben a teljes bolti ár szerepel)

A TUDOMÁNYOS ÉLET HÍREI

A Debreceni Orvostudományi Egyetemen PhD fokozatot nyert kollégák névsora és PhD disszertációjának címe

1995

Molnár Mónika (KLTE Genetikai Tanszék)

A meiotikus kromoszóma szegregáció tanulmányozása *Schizosaccharomyces pombe*-ban

Dr. Nagy László (DOTE Biokémiai Intézet)

Retinoid regulated gene expression during differentiation and apoptosis. Molecular analysis of the promoter of the mouse tissue transglutaminase gene

Keresztessy Zsolt (KLTE Biokémiai Tanszék)

A Manioka (*Manihot esculenta* crantz) növény cianogén β -glükózidáz (Linamaráz) enzime hatásmechanizmusának és katalitikus centrumának vizsgálata

Dr. Papp Zoltán (DOTE Élettani Intézet)

Kalcium-ionok szerepe az izomsejtek ingerületi és kontraktilis folyamatainak szabályozásában

Polgár Erika (DOTE Anatómiai Intézet)

Gerincvelői interneuronok morfológiájának, neurokémiajának és fejlődésének vizsgálata kalcium-kötő fehérjék, parvalkadin és calbindin-D28K, immunhisztokémiai kimutatásának segítségével

1996

Dr. Bányász Tamás (DOTE Élettani Intézet)

A Na^+/K^+ -pumpa funkcionális változásai kóros endokrin állapotokban

Bene László (DOTE Biofizikai Intézet)

MHC antigének konformációs dinamikája és szupramolekuláris szerveződése

Dr. Ács Géza (DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika)

Examination of the pharmacological properties of the human and rat vanilloid (capsaicin) receptor

Sárközi Sándor (DOTE Élettani Intézet)

A szarkoplazmatikus retikulum kalciumcsatornájának szabályozása harántcsíktolt izomban

Dr. Major Tamás (DOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika)

Gyermeknőgyógyászati sebészeti megbetegedések korszerű kezelése

Dr. Jókayné Dr. Bégány Ágnes (DOTE Bőrgyógyászati Klinika)

A malignus melanoma korai diagnózisának immunhisztokémiai és klinikai feltételei

Dr. Magyar János (DOTE Élettani Intézet)

Fiziológiás és patológiás jelátviteli rendszerek vizsgálata izomsejteken

Szűcs Sándor (DOTE Közegészségügyi Intézet)

A polimorfonukleáris leukociták tumorprogresszió kapcsán bekövetkező funkcionális állapotának vizsgálata kísérletes és klinikai körülmények között

Dr. Józán Péter (KSH Budapest)

Az epidemiológiai válság főbb jellemzői Magyarországon, 1965–1994

Dr. Dezső Balázs (DOTE Pathológiai Intézet)

Peptidek és citokinek sejtbiológiai hatásai és klinikai vonatkozásai

Terry D. Copeland (USA)

Biochemical studies of biologically active cellular and retroviral proteins

Tőkés Szilvia (DOTE Biokémiai Intézet)

Tiolált pirimidin tartalmú reverz transzkriptáz gátló oligonukleotidok szintézise és hatásmechanizmusuk vizsgálata

Bagossi Péter (DOTE Biokémiai Intézet)

Vad típusú és mutáns retrovirális proteinázok specificitásának vizsgálata enzimológiai és molekuláris modellezési módszerekkel

Dr. Hidasi Vanda (DOTE Szemklinika)

A transzglutamináz enzim szemészeti vonatkozásai

Dr. Panyi György (DOTE Biofizikai Intézet)

Feszültségfüggő K^+ csatornák működése és szerepe limfocitákban

Dr. Gógl Árpád (Székesfehérvár)

Anion kiválasztás – cholestasis – epeköbetegség

Dr. Sipos István (DOTE Élettani Intézet)

Ioncsatornák módosulásai pathológiás körülmények között izomsejteken

Dr. Bacsó Zsolt (DOTE Biofizikai Intézet)

Sejtmembránhoz kötődő jelátviteli folyamatok human citotoxikus limfocitákon

Karaffa Levente (KLTE Mikrobiológiai és Biotechnológiai Tanszék)

Cianid-rezisztens alternatív légzés az *Acremonium chrysogenum*-ban és szerepe a gomba cephalosporin C termelésében

Dr. Paraghné Dr. Remenyik Éva (DOTE Bőrklinika)

Genetikailag determinált dermatózisok patomechanizmusa

Dr. Márk László (Gyula)

Az ischaemiás szívbetegség rizikófaktorainak vizsgálata Békés megyei településeken és a kockázat befolyásolásának lehetőségei

Kulik Ákos (DOTE Anatómiai Intézet)

A béka vestibulocochlearis magkomplexének centrális kapcsolatai

Jenei Attila Péter (DOTE Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet)

A fő hisztokompatibilitási antigén (MHC) laterális és rotációs diffúziója és fehérjekomplexbbe szerveződése a citoplazma membránban

Dr. Molnár Mária Judit (DOTE Neurológiai Klinika)

Ultrastrukturális és molekuláris biológiai elváltozások a mitochondriális megbetegedésekben

Pankucsi Csaba (DOTE Élettani Intézet)

Antiaritmias farmakonok elektrofiziológiai vizsgálata izolált szívpreparátumokon

Jenei Zsolt (KLTE Állatélettani Tanszék, DOTE Élettani Intézet)

Egyes aminosav-oldalláncok szerepe az ionotróp glutamát receptorok ligandumkötésében

Dr. Csépany Tünde (DOTE Neurológiai Klinika)

Autoimmun betegségek neurológiai szövődményeinek diagnosztikája

Dr. Nemes Zoltán (DOTE Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet)

A szöveti transzglutamináz enzim expressziójának és funkciójának vizsgálata programozott sejthalál rendszerekben

Dr. Módos László jr. (DOTE Szemklinika)

Újabb klinikai és patomorfológiai adatok a szem elülső szegmentumáról

Dr. Kósa Karolina (DOTE III. Belklinika)

A szöveti transzglutamináz enzim szabályozása retinoidsav onkogének és protein kináz C által NIH3T3 és SW20 sejtekben

Dr. Kónya József (DOTE Mikrobiológiai Intézet)

Humán papillomavírusok és humán immundeficiencia vírus által okozott perzisztáló fertőzések és a gazdaszervezet kölcsönhatásának vizsgálata

Dr. Ruzsnák Zoltán (DOTE Élettani Intézet)

Feszültségfüggő K^+ áramok jelentősége ingerlékeny szövetek elektromos sajátosságának meghatározásában egészséges és kóros állapotokban

HÍREK

Rendőrségi felhívás

1998. július hónapban ismeretlen elkövető behatolt a Ránky Bt. irodájába, és onnan az alábbi, OLYMPUS márkájú orvosi műszereket, illetve alkatrészeket tulajdonította el:

- 1 db A2545 típusú orvosi közúzó, gyári száma: 962.30006,
- 1 db A2807 típusú CYF-3 flexibilis cisztoszkóp, gyári száma: 501780,
- 1 db A4940A típusú video-laparoszkóp, gyári száma: 710101,

- 1 db A5226A típusú optika, gyári száma: 74650,
- 1 db 16 és 1 db 22 mm-es tubus, típusszámuk: A5227 és A5206,
- 1 db A3095 típusú fénykábel,
- 1 db A6721 típusú Metzenbaum-olló,
- 1 db A04465 típusú adapter,
- 1 db A4926 típusú adapter optikához,
- 1 db A4927 típusú adapter optikához,
- 2 db BNC kábel,
- 1 db S-VHS kábel.

A Ránky Bt. a fenti eszközök kizárólagos magyarországi forgalmazója, ezért kérünk mindenkit, hogy ameny-

nyiben azok közül bármelyiket valakinek eladásra felkínálnák, illetve azokról bármilyen információval rendelkezik, a 443-5332-es telefonon értesítse a BRFK Vagyonvédelmi Osztályát.

Hűvösvölgy végén magánrendelésre vagy cégképviselőnek is alkalmas, 210 nm + 42 nm garzon + garázs 4-5 autó beállási lehetőséggel, szeparált ikerházban, bevezetett rendelőlvel eladó.

Telefon: 376-8125.

E-mail: sosi@alarmix.net

Hungarian Medical Journal

August 30, 1998. Volume 139. No. 35.

OFFICIAL JOURNAL OF
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Feto-maternal transfusion after cordocentesis

Sikovanyecz, J., Nyári, T., Faragó, M., Sallay, É.,
Gellén, J., Szabó, J. 2059

CLINICAL STUDIES

Examination of food allergy in patients with respiratory allergic symptoms, diagnostic possibilities and problems

F. Kiss, Zs., Jármay, K., Kadocsa, E., Husz, S.,
Judák, R., Lencse, G., Wittmann, T., Lonovics, J. 2065

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Iodine deficiency in cardiovascular diseases

Molnár, I., Magyari, M., Stief, L. 2071

NEWER DIAGNOSTICAL METHODS

Polysomnography in prevention of cot death

Kemény, J., Harmat, Gy., Szántó, I., Gál, É.,
Fekete, F., Tamás, K. 2075

CASE REPORTS

Pacemaker syndrome without pacemaker

Földesi, Cs., Hegedűs, Z., Simon, J., Pap, I.,
Rudas, L. 2081

FROM THE LITERATURE

2085

LETTERS TO THE EDITOR

2103

CONGRESS REPORTS

2105

DRUG NEWS

2107

NEWS OF SCIENTIFIC CARRIERS

2109

NEWS

2111

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.
Előfizethető a hírlapkézbesítőknel és a Hírlapelőfizetési Irodában
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELP, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapelőfizetési és Elektronikus
Posta Igazgatósága területi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban
vagy postautalványon, valamint átutalással a HELP 215-96162
pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 8580,- Ft,
félévre 4860,- Ft, negyedévre 2850,- Ft, egyes szám ára 220,- Ft
Subscription fee: DEM 90 per vol plus
DEM 150 postage and handling

Orvosi Hetilap

139. évfolyam 35. szám – 1998. augusztus 30.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by
MARKUSOVSKY LAJOS
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief
FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor
KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Boda Domokos dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss
János dr., Ihász Mihály dr., Jakab Ferenc dr., Jobst
Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász
István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi
Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics
László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztőségi főmunkatársak – Senior editors
Papp Miklós dr. és Regöly-Mérei János dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Blázovics Anna dr., Btáge Zsuzsanna dr.,
Dinya Elek dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáne dr.,
Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Pár Alajos dr.
és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., Forgács Iván dr., Lépes Péter dr.
és Sótónyi Péter dr.

Elnök – President

G. CSOMÓS DR. (Hamburg)

G. Ács dr. (New York), R. Berensmann dr. (Stuttgart),
M. Classen dr. (München), H. Falk dr. (Freiburg),
P. Ferenci dr. (Wien), M. Hahn dr. (Erlangen), L. Iffy dr.
(New Jersey), N. J. Lygidakis dr. (Amsterdam),
N. McIntyre dr. (London), K. Meyer zum Büschenfelde
dr. (Mainz), G. Nagy dr. (Sidney), L. Okolicsanyi dr.
(Padova), M. Palkovits dr. (New York-Budapest),
J. Reichen dr. (Bern), H. Thaler dr. (Wien), K. Tsuji dr.
(Tokyo), G. Weber dr. (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: a Springer Hungarica Kiadó ügyvezető igazgatója
Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 98.5005

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



TRI-REGOL®

JÓ VÁLASZTÁS, MERT

- alacsony hormontartalmú
- fázikus készítmény,
- megbízható kontraceptív hatás, valamint
- kiváló cikluskontroll jellemzi, és
- széles korhatár között alkalmazható.

JÓ VÁLASZTÁS, MIVEL

- megújult – draszté formában,
- új, megváltozott csomagolásban kerül forgalomba: könnyen kezelhető szedési sorrend látható a bliszteren és gyógyszer-tartótok is található a dobozban.

JÓ VÁLASZTÁS, HISZEN

- a gyártás kezdete óta közel 1 milliárd darab tabletta került forgalomba,
- Magyarországon a fogamzásgátlót szedő nők 40%-a használja és
- a Richter Gedeon Rt. a világ 27 országába exportálja.



„A virágnak megtiltani nem lehet...”!



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
Postacím: 1475 Bp. 10., Pf. 27.
Tel.: 431-4000

Bővebb felvilágosításért forduljon osztályunkhoz:
RICHTER GEDEON Rt. Nőgyógyászati Marketing Osztály
1103 Budapest, Gyömrői út 44.
Telefon: 431-4388; Fax: 431-4449

Foetomaternalis transzfúzió cordocentesis kapcsán

Sikovanyecz János dr., Nyári Tibor dr.², Faragó Mária dr.¹, Sallay Éva dr.³, Gellén János dr. és Szabó János dr.¹

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

(igazgató: Kovács László dr.)

Orvosi Genetika Intézet (igazgató: Szabó János dr.)¹

Orvosi Informatika Intézet (igazgató: Hantos Zoltán dr.)²

Gyermekegyógyászati Klinika (igazgató: Pintér Sándor dr.)³

A szerzők a terhesség 15. és 26. hete között, a magzati karyotípus meghatározása céljából végzett 199 cordocentesis kapcsán vizsgálták a foetomaternalis transzfúzió mértékét az anyai szérum alfa-foetoprotein szintjének mérésével közvetlenül a beavatkozás előtt és után. A 199-ből 73 esetben (36,7%) találtak 20%-os vagy annál nagyobb anyai szérum alfa-foetoprotein emelkedést. A maximális foetomaternalis transzfúzió 0,684 ml, az átlagos 0,045 ml volt. Nem észleltek magzati elvérzést. A cordocentesis követő foetomaternalis transzfúzió mértékét a beavatkozás, illetve a vérzés időtartama és a behatolás helye jelentősen befolyásolta. Pozitív összefüggést találtak a köldökzsinórból fennálló vérzés ($p = 0,0171$), illetve a beavatkozás időtartama ($p = 0,0275$) és a foetomaternalis transzfúzió mértéke között. Nagyobb foetomaternalis transzfúziót észleltek, ha a cordocentesis lebegő köldökzsinórakcson végezték ($p = 0,0293$). Negatív korrelációt találtak a cordocentesis során levett minta mennyisége és a foetomaternalis transzfúzió volumene között ($p = 0,0431$). Transzplacentaris behatolás esetén nagyobb volt a foetomaternalis transzfúzió, mint amikor a tű elkerülte a lepényt ($p = 0,002$). Az adatok alapján megállapították, hogy minden olyan tényező, amely a cordocentesis kivitelezését nehezíti, növeli a foetomaternalis transzfúzió mértékét.

Kulcsszavak: foetomaternalis transzfúzió, cordocentesis

Feto-maternal transfusion after cordocentesis. Invasive intrauterine diagnostic procedures may be followed by feto-maternal transfusion. The authors studied the feto-maternal transfusion after cordocentesis. 199 women underwent fetal umbilical cord blood sampling for fetal karyotyping in weeks 15–26. Maternal serum alpha-fetoprotein level was measured before and after the procedure. The data were statistically analysed by multiple regression analysis and the paired and unpaired Student's t-tests. Twenty percent of more maternal serum alpha-fetoprotein level increase was observed in 73 (36.7%) women. Maximum feto-maternal transfusion was 0,684 ml. The average feto-maternal transfusion was 0.045 ml. No fetal exsanguination was observed. Positive correlation was found between bleeding time after cordocentesis ($p = 0.0171$) and feto-maternal transfusion as well as the duration of the procedure ($p = 0.0275$) and feto-maternal transfusion. Negative correlation was found between the amount of fetal blood sample and feto-maternal transfusion ($p = 0.0431$). The puncture site also influenced feto-maternal transfusion. If the cordocentesis has been performed at the insertion of the cord the feto-maternal transfusion was less than at the free floating umbilical cord ($p = 0.0293$). Higher feto-maternal transfusion was seen more often after transplacental cordocentesis ($p = 0.002$). These data suggest that fetomaternal transfusion in the indicator of the difficulty of the procedure.

Key words: feto-maternal transfusion, cordocentesis

A terhességben végzett invazív intrauterin beavatkozások, mint például az amniocentesis, a foetoscopia, a chorionboholymintavétel és a cordocentesis során magzati vér kerülhet az anyai keringésbe. Ez a jelenség bekövetkezhet terhességmegszakítás, incomplet abortus műszeres befejezése, szülés, sőt a magzat külső fordítása után is (1–4, 6, 8, 9, 13, 15–17, 19). A folyamatot foetomaternalis transzfúciónak nevezik.

Napjainkban a cordocentesis (magzati vér vétele a köldökzsinórból) egyre gyakrabban alkalmazott praenatalis diagnosztikai eljárás. Genetikai betegségek és a magzat méhen belüli állapotának a diagnosztikájára, de terápiás célból is alkalmazzák (1, 4, 5, 8, 16, 17). Invazív módszer lévén, más foetalis diagnosztikus eljárásokhoz

hasonlóan szövődményekkel is járhat (1–5, 8, 9, 13, 16, 17, 19). A beavatkozás egyik szövődménye, a sérült ereken keresztül, a foetomaternalis transzfúzió lehet (4, 5, 8, 17). A foetomaternalis transzfúzió egyrészt jelentősen csökkentheti a magzati vér volumenét (8, 19), másrészt immunizációs folyamatot indíthat el (18). Az izoimmunizáció akkor következik be, ha Rh-negatív anya Rh-pozitív magzattal terhes. Ebben az esetben az anya immunrendszere ellenanyagot termel a magzati Rh antigénnel szemben, amely a későbbiekben az erythroblastosis foetalis súlyos kórképét okozhatja.

A foetomaternalis transzfúzió mérésére javasolt többféle módszer közül a Kleihauer-Betke-próba és az anyai szérum AFP változásának a meghatározása használatos. A Kleihauer-Betke-módszer az anyai vérkenetben kimutatható foetalis vörösvérsejtek arányából következtet a transzfúzió mennyiségére. Az anyai szérum AFP-szint vizsgálatával a beavatkozás előtt és után mért

Rövidítések: FMT = foetomaternalis transzfúzió; AFP = alfa-foetoprotein; ASAFP = anyai szérum alfa-foetoprotein; Δ AFP = alfa-foetoprotein szint változás

koncentráció különbségéből határozhatjuk meg a foetomaternalis transzfúzió volumenét.

A foetomaternalis vérzés következtében a magzati vérvesztesség változó lehet, és néhány mikrolitertől több milliliterig terjedhet, amelynek a következménye intrauterin veszélyállapot, méhen belüli elhalás, spontán vetélés stb. lehet (14). A magzat teljes elvérzése is előfordulhat (5, 19). A foetomaternalis transzfúzió jelentősége tehát nyilvánvaló, előfordulásával a mindennapi szülészeti gyakorlatban számolnunk kell, ezért a jelenség tudományos vizsgálatának nagy klinikai jelentősége van.

Tanulmányunk célja a cordocentesis utáni foetomaternalis transzfúzió mértékének a vizsgálata. Választ kerestünk arra, hogy befolyásolja-e a foetomaternalis transzfúzió mennyiségét a beavatkozás és az azt követő vérzés időtartama, a köldökvér-minta mennyisége és a mintavétel helye.

Anyag és módszer

A foetomaternalis transzfúzió mértékét, genetikai javallat alapján végzett cordocentesis során határoztuk meg 199 terhességben. A magzati vérvétel indikációját az 1. táblázat szemlélteti. A beavatkozás előtt és után a cubitalis vénából vért vettünk az anyai szérum AFP szint meghatározása céljából. A vizsgálatra 1990 és 1996 között került sor. A terhességi kort az utolsó menstruáció, illetve bizonytalan dátum esetében a korai ultrahang (CRL)-vizsgálat alapján számítottuk ki. A cordocentesishez 0,8 mm külső átmérőjű TSK-supra, egyszer használatos tűt használtunk. Az ultrahangvizsgálat és a cordocentesis előtt a terheseket felvilágosítottuk a tervezett beavatkozásról és a lehetséges szövődményekről, majd írásbeli beleegyezésüket kértük.

1. táblázat: A cordocentesis indikációi. Számos esetben több indikáció is felmerült a beavatkozást megelőzően. Az I. oszlop a diagnózisok gyakoriságát, a II. oszlop a fődiagnózisok számát mutatja

	I. (%)	II. (%)
Anyai kor:	170 (85)	151 (75,5)
Suspect UH eredmény:	39 (19,5)	34 (17,5)
Terhelő családi anamnesis:	6 (3)	6 (3)
Megelőző kromoszóma-rendellenesség:	4 (2)	4 (2)
IUGR:	2 (1)	2 (1)
Aggódás:	4 (4)	2 (1)

A cordocentesis ultrahang ellenőrzése mellett végeztük 3,5 Mhz-es vizsgálófejjel. Lokalizáltuk a placéntát, ellenőriztük a beszűrési helyét és a méhüregbe történő behatolást, mértük a beavatkozás idejét és a cordocentesis követő intraamniális vérzés időtartamát, valamint a beavatkozás során nyert magzati vérminta térfogatát is. A beavatkozás előtt helyi vagy általános érzéstelenítésre, profilaktikus tocolysisre vagy a magzatmozgás csökkentésére szolgáló izomrelaxáns adására nem került sor. A cordocentesis követően, az Rh-negatív terheseknek, az isoimmunisatio kivédése miatt 300 µg anti-D IgG-t adtunk.

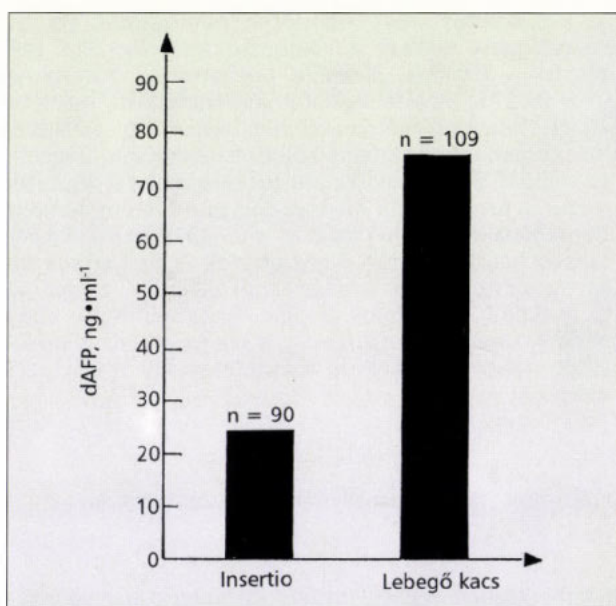
A szérum AFP koncentrációját kvantitatív mérésre is alkalmas, ELISA módszerrel határoztuk meg *MacDonald és msa* szerint (10).

Az eredmények statisztikai elemzéséhez a Student-féle t-tesztet és regressziós analízist alkalmaztuk.

Eredmények

A 199 cordocentesist követően 73 esetben (36,7%) észleltünk 20%-os vagy ennél nagyobb ASAFP emelkedést. A maximális AFP növekedés, a Δ AFP 812 ng/ml, az átlagos emelkedés 53,8 ng/ml volt ($p < 0,001$). A gestációs kor 15–26 hét közé esett, átlagosan 20,5 hét (SD: 2), az anyai életkor átlagosan 36,02 (17–46, SD: 6,1) év, a magzati vérminta átlagos térfogata 2,09 (0,1–4,0) ml volt. A mellő fali lokalizáció esetén a tűt a placéntán keresztül vezettük az uterus ürébe. 121 esetben transplacentalisan, 78 esetben a lepényt elkerülve hatoltunk a méhbe. Sikertelen szűrés esetén újabb kísérletet végeztünk. 182 esetben az első, 17 esetben a második szűrés volt sikeres. A beavatkozás időtartama 5 és 900 másodperc között változott, átlagosan 162 másodperc volt. A tű kihúzását követően a vérzés időtartama maximálisan 180 másodperc, átlagosan 34 másodperc volt. A tű beszűrési helye 90 esetben a köldökszinór insertiója volt, 109 esetben a lebegő köldökszinórt pungáltuk.

Az 1. ábrán látható, hogy a lebegő köldökszinórszakkasz punctioja esetén a Δ AFP szignifikánsan nagyobb, mint az insertio punctioja esetén. Az eltérés szignifikáns ($p = 0,029$).

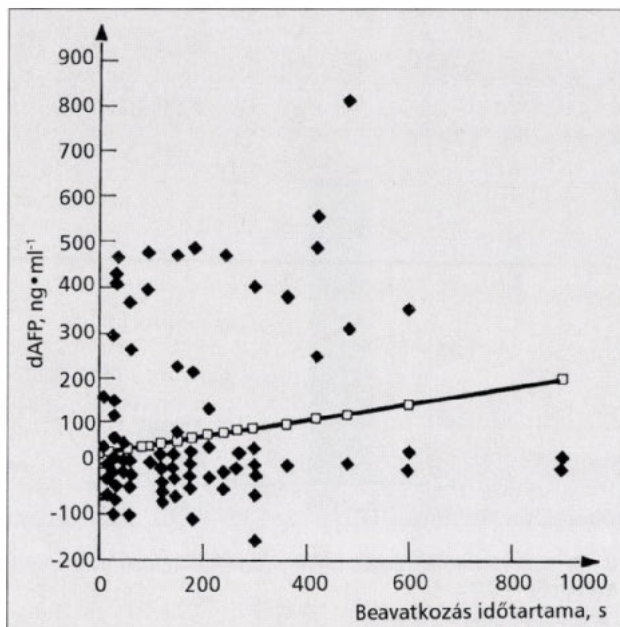


1. ábra: A cordocentesist követő ASAFP változás átlaga a köldökszinór insertiója, illetve a lebegő kacs punctioja esetén ($p = 0,029$)

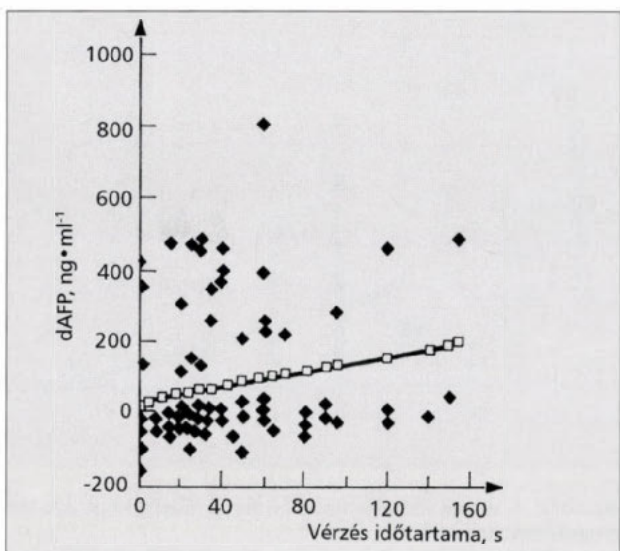
A hosszabb ideig tartó beavatkozás nagyobb mértékű AFP emelkedést okozott ($p = 0,027$) (2. ábra).

A beavatkozás időtartamához hasonlóan, a punctiót követő vérzés idejének növekedésével arányosan nő a Δ AFP (3. ábra). A tű eltávolítását követő hosszabb ideig tartó vérzést az Δ AFP szignifikánsan nagyobb, a rövidebb ideig tartó vérzést kisebb emelkedése követte ($p = 0,0107$).

Negatív korrelációt találtunk a cordocentesis során nyert minta térfogata és a Δ AFP között. Kisebb mennyiségű vérvétel után az AFP emelkedés szignifikánsan magasabb volt, mint amikor 3–4 ml magzati vért sikerült nyerni ($p = 0,043$) (4. ábra).



2. ábra: A cordocentesist követő ASAFP változás a beavatkozás időtartamának függvényében ($p = 0,027$)

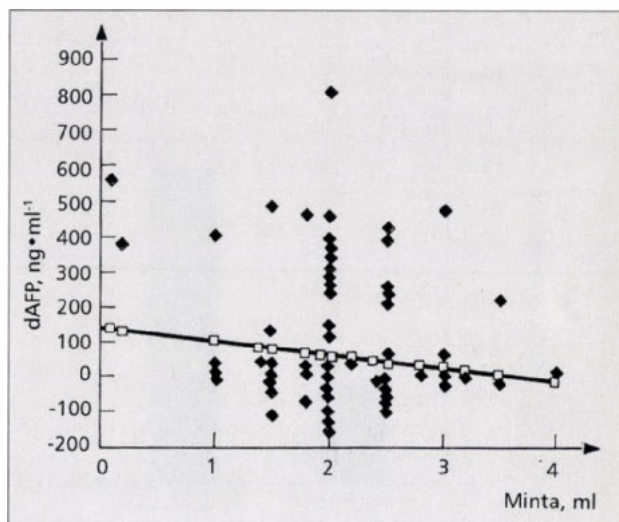


3. ábra: A cordocentesist követő ASAFP változás a vérzés időtartamának függvényében ($p = 0,0107$)

A cordocentesis időtartama és az azt követő vérzés időtartama közötti összefüggést a 5. ábra mutatja be. Minél hosszabb időt vett igénybe a cordocentesis, annál hosszabb ideig tartó vérzést figyeltünk meg. Az összefüggés szignifikáns ($p = 0,017$).

A 6. ábrán a vérzés átlagos időtartama látható a cordocentesist követően, különböző behatolás esetén ($p = 0,0001$). A lebegő köldökzsinóron végzett beavatkozás az insertio punctiójához képest hosszabb ideig tartó vérzéssel járt.

A 7. ábra a cordocentesis időtartamának átlagát mutatja a lebegő kacs, illetve az insertio punctiója kapcsán ($p = 0,0124$).



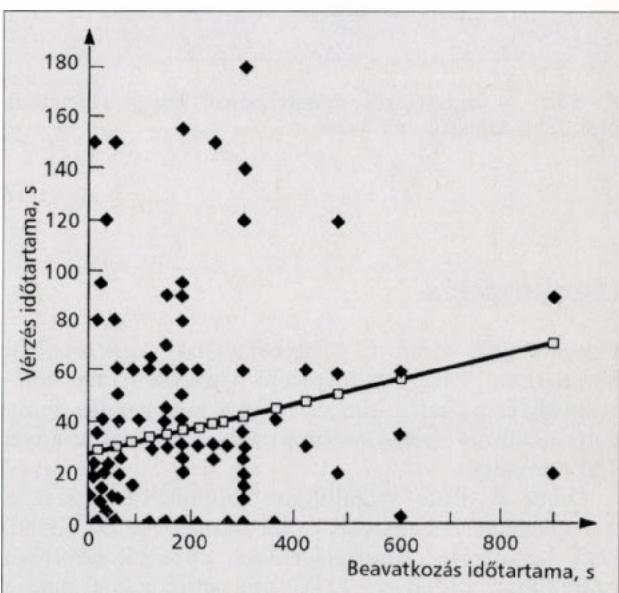
4. ábra: ASAFP változás a cordocentesis során vett minta volumenének függvényében ($p = 0,043$)

A 8. ábra a cordocentesis során nyert magzati vérminták térfogatának átlagát mutatja különböző behatolások esetén ($p = 0,0214$). Szignifikánsan kevesebb volt a magzati vérminta térfogata a lebegő köldökzsinórból, mint az insertióból.

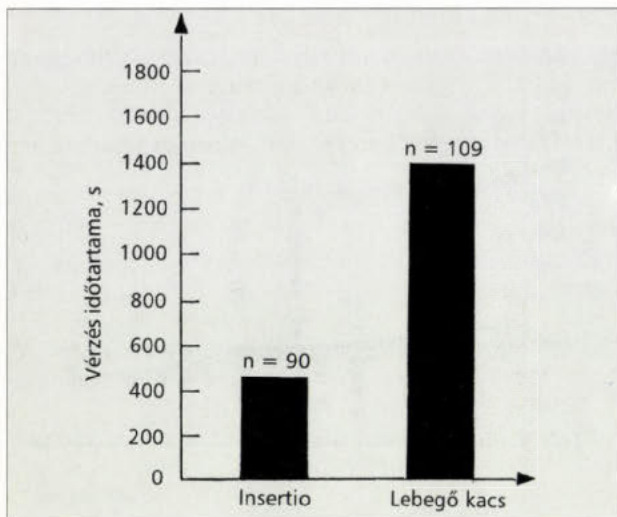
Negatív összefüggést találtunk a vérzés időtartama és a minta mennyisége között ($p = 0,015$) (9. ábra).

Nagyobb volt az AFP szint emelkedés transzplacentáris behatolás esetén, mint amikor a tű nem hatolt át a lepenyén ($p = 0,002$) (10. ábra).

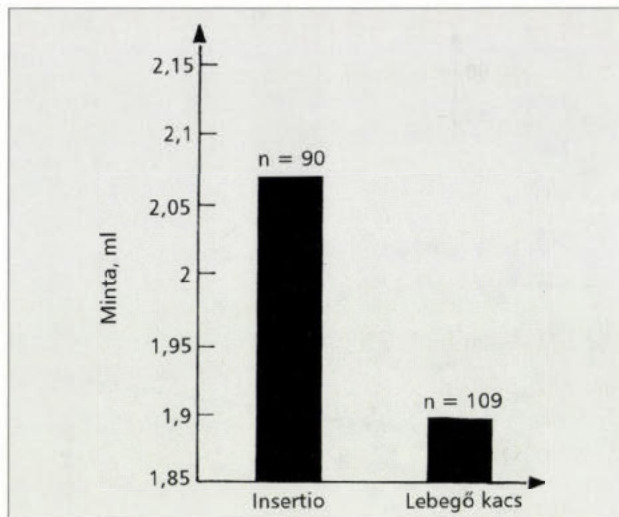
A 199 terhességből 146 esetben kaptunk visszajelzést a terhesség kimenetelére vonatkozóan. Hét esetben a terhességet orvosi indikáció alapján megszakították. A terhesség négy esetben spontán abortusszal, öt esetben koraszüléssel ért véget, az itt újszülött súlya nem érte el a 2500 g-ot. Császármetszésre került sor 27 esetben.



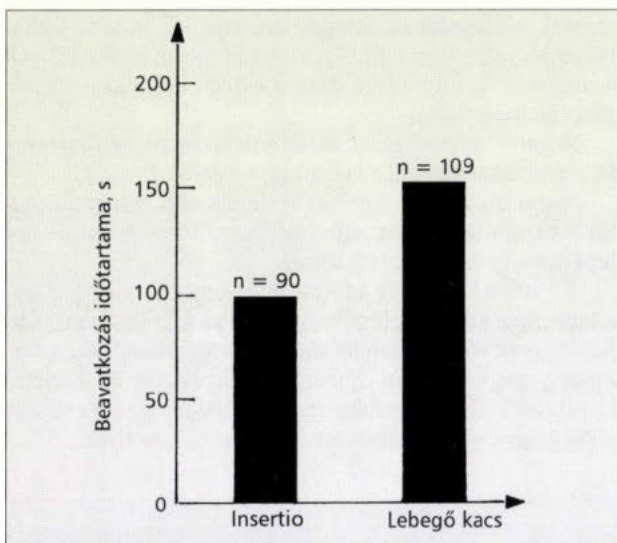
5. ábra: A beavatkozás és a vérzés időtartama közötti összefüggés ($p = 0,017$)



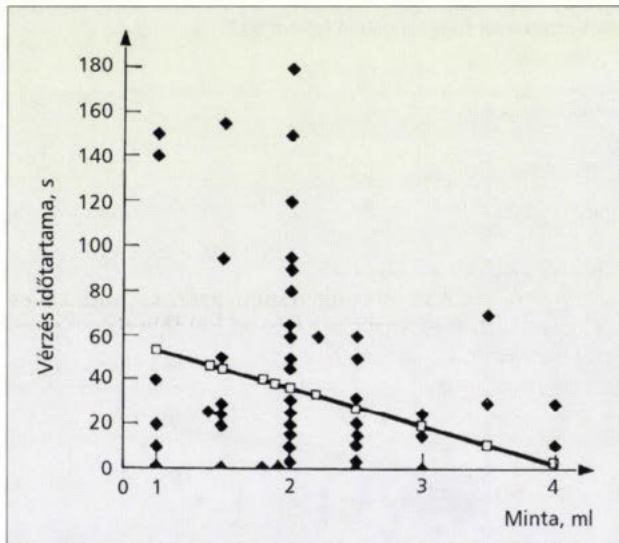
6. ábra: A vérzés időtartamának átlaga különböző beszúrási helyek esetén ($p = 0,0001$)



8. ábra: A vérminta átlagos mennyisége különböző beszúrási helyek esetén ($p = 0,0214$)



7. ábra: A beavatkozás időtartamának átlaga különböző beszúrási helyek esetén ($p = 0,0124$)



9. ábra: A vérzés időtartama és a minta mennyisége közötti összefüggés ($p = 0,015$)

Megbeszélés

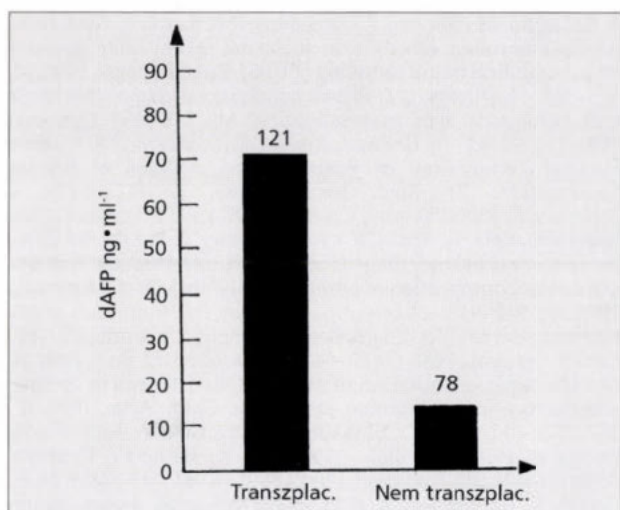
Vizsgálataink során a cordocentesissal kapcsolatban kimutatható FMT-t befolyásoló tényezőket tanulmányoztuk, és megállapítottuk, hogy a beavatkozás során magzati vörösvérsejtek számos esetben átjutnak az anyai vérkeringésbe.

Tabor és mtsai szignifikáns kapcsolatot találtak a transzplacentaris behatolás és az amniocentesist követő FMT között (16). Transzplacentaris punctiót követően gyakrabban fordult elő FMT, mint amikor a tű nem a lepenyén hatolt keresztül. Van Selm és mtsai arról számoltak be, hogy cordocentesis során mellősi fali lepeny esetében a hátsó falhoz képest szignifikánsan gyakrab-

ban fordult elő FMT (17). Az eredményt Buscaglia és mtsai is megerősítették azzal a megjegyzéssel, hogy a hosszabb időtartamú beavatkozást nagyobb volumenű FMT kísérte (4).

Az ún. „free loop”-technika kivitelezése nem könnyű és időigényes is (11). A lebegő kacson végzett cordocentesis valószínűleg nagyobb traumával, ennek következtében nagyobb vérzéssel jár együtt.

Az általunk megvizsgált öt tényező – vérzés és a beavatkozás időtartama, beszúrási helye, a minta mennyisége és a lepenyén keresztül történt behatolás –, valamint a Δ AFP között szignifikáns összefüggést találtunk. A vérzés és a beavatkozás időtartama, a beszúrási helye és a transzplacentaris behatolás egyaránt befolyásolhatja a



10. ábra: A cordocentesist követő ASAFP változás átlaga transzplacentális és nem transzplacentális behatolás esetén ($p = 0,002$)

FMT mértékét. Nem valószínű, hogy a vérminta mennyisége és a FMT között ok-okozati összefüggés van. Az FMT és a minta mennyisége között talált matematikai összefüggés legkézenfekvőbb magyarázata szerint azokban az esetekben kapunk kevesebb vért, amelyekben a cordocentesis kivitelezése technikailag nehéz volt. Valószínűleg nem azért nagyobb a foetomaternalis transzfúzió, mert kevés vért veszünk, hanem azért kapunk kevés vért, mert nehéz megszűrni a lebegő köldökzsinórt vagy mert könnyebben kicsúszik a tű az érből. A lebegő kacs megszűrése esetén ezért hosszabb a beavatkozás és a vérzés időtartama is. Transzplacentaris behatolás esetén a lepényen keletkezett sérülés okozza a nagyobb AFP emelkedést.

Regressziós analízis segítségével kerestük a választ arra a kérdésre, hogy a vizsgált tényezők közül melyik fokozza leginkább az FMT-t, ezen keresztül a Δ AFP növekedését. A Δ AFP-t elsősorban a lepényen keresztül történt behatolás növeli. Ezt követi a vérzés, majd a beavatkozás időtartama és legvégül a beszúrás helye. Eredményeink megerősítik Buscaglia és mtsai (4) megfigyelését, amely szerint a FMT mértéke a cordocentesis technikai nehézségi fokának az indikátora. Minden olyan tényező, amely a cordocentesis kivitelezését nehezíti, nagyobb sérülést hozhat létre és hozzájárulhat a FMT kialakulásához, ezen keresztül az AS-AFP növekedéséhez is.

Kedvezőtlen vércsoport-konstelláció esetén a magzaton és a petemellékrészekén okozott sérülés az isoimmunisatio veszélyével jár együtt. Zipursky és mtsai szerint az isoimmunisatio létrejöhet már egészen kis mennyiségű magzati vér transzfúziója következtében is, de lényegesen gyakrabban fordul elő azokban az esetekben, amikor nagy mennyiségű magzati vér kerül az anyai keringésbe (18). Az immunisatio veszélye tehát arányosan növekszik az anyai keringésbe átjutott magzati vér mennyiségével. Young és mtsai amniocentesist követően magzati elhalást

észleltek, amelyet a beavatkozás szövődeményeként felépítő masszív foetomaternalis transzfúciónak tulajdonítottak (19). Dierker a második trimeszterben mért igen magas anyai szérums AFP szintből foetomaternalis transzfúzióra következtetett, s a terhesség végül méhen belüli elhalással fejeződött be a 29. héten. A magzat elvérzését Kleihauer-Betke-próbával igazolta. A terhesség alatt mindvégig magas AFP szint okát lassú, de végül fatális fokozódó foetomaternalis transzfúzióval magyarázta (5). Azóta több esetismertetés jelent meg extrém fokú, a magzatelhaláshoz vezető foetomaternalis transzfúzióról. A jelenség szerencsére ritkán fordul elő. Excesszív magzati vérvesztés mellett, a terhesség középső trimeszterében nem sok lehetőségünk van a magzat megmentésére. Rh-negatív anyáknak, a szenzibilizálódás megelőzésére, feltétlenül anti-D immunglobulin adása szükséges. Saját anyagunkban nem tapasztaltunk olyan mérvű FMT-t, amely a magzat teljes kivérzéséhez vezetett volna. Bernaschek és mtsai 166 cordocentesis kapcsán 60 másodperces maximális vérzési időt észleltek (1), ezzel szemben Dierker egy esetben lassú, de tartós vérzést figyelt meg, amely végül a magzat méhen belüli elhalásához vezetett (5). Young és mtsai hasonló megfigyelésekről számoltak be (19).

Van Selm és mtsai szerint a második trimeszterben a Kleihauer-Betke-teszt és az anyai szérums AFP meghatározás útján nagyjából egyforma pontossággal mutatható ki a foetomaternalis transzfúzió. A harmadik trimeszterben a Kleihauer-Betke-teszt szenzitivitása nagyobb (17). Egyszerűségénél fogva, a szülészeti beavatkozások kapcsán fellépő foetomaternalis transzfúzió meghatározására az anyai szérums AFP koncentráció mérése az egyik legelterjedtebb módszer, ezért vizsgálataink során mi is ezt az eljárást alkalmaztuk. A módszer specificitása és szenzitivitása jó, mivel a második trimeszterben a magzati szérums AFP koncentrációja az anyainál nagyságrendekkel nagyobb. Az anyai és magzati vérvolumen, valamint az anyai és magzati szérums AFP szint ismeretében kiszámíthatjuk a FMT mennyiségét.

Az anyai és a magzati vérvolumen számos tényező befolyásolja, így a terhesség kora, a megelőző terhességek száma, a paritás, a magzatok száma és a terhesség alatti vasterápia is (7). A felsorolt tényezők közül a legfontosabb a magzat és az anya vérvolumene, illetve a jelentős különbség az anyai és a magzati serum-AFP szint között. Ezek mellett az egyéb tényezők elhanyagolhatók. A vizsgált terhességek kora 16 és 26 hét közé esett, átlagosan 20,5 hetesek voltak. A magzati AFP szint a terhesség 12–14. hetére 3–4 mg/ml-re emelkedik, és a 30. hétig változatlan marad (12). A terhesség 20. hete körül az anyai plazmatérfogat 2900–3000 ml (7), az AFP koncentráció 60–70 ng/ml (12). A 199 cordocentesist követően a maximális AFP növekedés, a Δ AFP 812 ng/ml, az átlagos emelkedés 53,8 ng/ml volt. A maximális és átlagos foetomaternalis transzfúziót a következő képlet segítségével számítottuk ki:

$$FMT \times C_m + V_{ae} \times C_{ae} = (FMT + V_{ae}) \times C_{au}, \text{ amiből } FMT = V_{ae} \times \Delta AFP / (C_m - C_{au}).$$

(C_m = magzati AFP koncentráció; V_{ae} = anyai térfogat a beavatkozás előtt; C_{ae} = anyai AFP koncentráció a beavatkozás előtt; C_{au} = anyai AFP koncentráció a beavatkozás után.)

A szakirodalom adatai és az általunk mért eredmények alapján, a képlet felhasználásával a maximális FMT 0,684 ml, az átlagos 0,045 ml volt. Ennyi Rh-pozitív magzati vér elégséges ahhoz, hogy Rh-negatív szervezetbe jutva isoimmunizációt hozzon létre. Az Rh-negatív terheseknek rutinszerűen adott 300 µg Anti-D ellenanyag elégségesnek bizonyult az isoimmunizáció kivédéséhez, mivel eseteink között incompatibilitásból származó szövődmenyt cordocentesis után nem észleltünk.

A legnagyobb AFP emelkedést egy 38 éves terhesnél állapítottuk meg, akinél a cordocentesisre az anyai kor okozta fokozott kockázatú terhesség miatt került sor. A terhesség 19 hetes volt, a behatolást anterior lokalizációjú leányon keresztül transzplacentarisan, a lebegő kacsán végeztük. A beavatkozás 8 percet vett igénybe, azt követően 59 másodpercig tartó vérzést észleltünk.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a cordocentesis az esetek 36,7%-ában jelentős foetomaternalis transzfúzióval járt együtt. A transzfúzió mértéke növekszik elhúzódó, technikailag nehéz művelet kapcsán, ezért sok múlik az operátor ügyességén és jártasságán. Javasoljuk, hogy a cordocentesist csak jól képzett, technikailag felkészült szakemberek végezzék.

IRODALOM: 1. Bernaschek, G., Yildiz, A., Kolankaya, A. és mtsai: Complications of cordocentesis in high-risk pregnancies: effects on fetal loss or preterm delivery. *Prenat. Diagn.*, 1995, 15, 995–1000. – 2. Blakemore, K. J., Baumgarten, A., Schoenfeld-Dimaio, M. és mtsai: Rise in maternal serum α -fetoprotein concentration after chorionic villus sampling and the possibility of isoimmunization. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1986, 155, 988–993. – 3. Brambati, B., Guercilena, S., Bonacchi, I. és mtsai: Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling: clinical implication. *Hum. Reprod.*, 1986, 1, 37–40. –

4. Buscaglia, M., Ghisoni, L., Levi-Setti, P. E.: Letter to the Editor. Alpha-fetoprotein elevation in maternal serum after percutaneous umbilical blood sampling (PUBS). *Prenat. Diagn.*, 1996, 16, 375–376. – 5. Dierker, L. J.: Elevated maternal α -fetoprotein levels with subsequent fetal exsanguination. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 150, 82–83. – 6. Gellén, J., Kovács, Z., Szontágh, F. E. és mtsai: Surgical Termination of Pregnancy as a Cause of Rhesus Sensitization. *Br. Med. Journ.*, 1965, 2, 1471–1472. – 7. Hytten, F.: Blood Volume Changes in Normal Pregnancy. *Clin. haematol.*, 1985, 14, 426–428. – 8. Kohlenberg, C. F., Ellwood, D. A.: Feto-maternal haemorrhage treated with intravascular transfusion: a late complication of amniocentesis? *Br. J. Obst. Gynaecol.*, 1994, 101, 912–913. – 9. Lele, A. S., Carmody, P. J., Hurd, M. E. és mtsai: Feto-maternal Bleeding Following Diagnostic Amniocentesis. *Obstet. Gynecol.*, 1982, 60, 60–64. – 10. MacDonald, D. J., Kelly, A. M.: The rapid quantitation of serum alpha-fetoprotein by two-site micro enzyme immuno assay. *Clin. Chim. Acta.*, 1978, 87, 367–372. – 11. Papp Z.: Klinikai Genetika. Golden Book Kiadó, Budapest, 1995, 290 old. – 12. Papp Z.: Obstetric Genetics. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1990, 181–189. old. – 13. Sigler, M. E., Colyer, C. R., Rossiter, J. P. és mtsai: Maternal Serum alpha-Fetoprotein Screening After Chorionic Villus Sampling. *Obstet. Gynecol.*, 1987, 70, 875–877. – 14. Silhavy M., Ádám Zs., Patkós P.: Feto-maternalis transzfúzió: a korai felismerés lehetőségei. *LAM*, 1995, 5, 1114–1116. – 15. Szabó J., Szűts P., Gellén J. és mtsai: Foetomaternalis transzfúzió chorionbohol-mintavétel után. *Orv. Hetil.*, 1987, 129, 985–988. – 16. Tabor, A., Bang, J., Norgaard-Pedersen, B.: Feto-maternal haemorrhage associated with genetic amniocentesis: result of a randomized trial. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1987, 94, 528–534. – 17. Van Selm, M., Kanhai, H. H. H., Van Loon, A. J.: Detection of foetomaternal haemorrhage associated with cordocentesis using serum α -fetoprotein and Kleihauer technique. *Prenat. Diagn.*, 1995, 15, 313–316. – 18. Zipursky, A., Israels, L. G.: The Pathogenesis and Prevention of Rh Immunization. *Canad. Med. Ass. J.*, 1967, 97, 1245–1257. – 19. Young, P. E., Matson, M. R., Jones, O. W.: Fetal exsanguination and other vascular injuries from midtrimester genetic amniocentesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1977, 129, 21–24.

(Sikovanyecz János dr., Szeged, Semmelweis u. 1. 6725)

Árendedmény

A Springer Hungarica Kiadó készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között az alábbi gyermekgyógyászati tárgyú könyvek kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Czinner: 1000 tesztkérdés a gyermekgyógyászatból (Háziorvos könyvek) 1400,- (1890,-)

Hervei: Neonatalis icterus 1100,- (1290,-)

Péter: Gyermekendokrinológia algoritmusokkal 1100,- (1490,-)

Polgár: Allergia csecsemő- és gyermekkorban 1200,- (1690,-)

Rodé: Gyermekkori fog- és szájbetegségek 1500,- (1690,-)

Velkey-Sólyom-Vissy-Nagy: Gyermekgyógyászati praktikum (Háziorvos könyvek) 1300,- (1980,-)

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából vásárolhatók meg, és megrendelhetők levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül. A kiadó a kedvezménnyel árusított könyvek postázása esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. A feltüntetett áron kívül további kedvezmény nem vehető igénybe.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075.

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Légúti allergiás betegek ételallergiája. Diagnosztikai lehetőségek és problémák

F. Kiss Zsuzsanna dr., Jármay Katalin dr., Kadocsa Edit dr.¹, Husz Sándor dr.², Judák Rita dr.²,
Lencse Gerda oh., Wittmann Tibor dr. és Lonovics János dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)

Fül-Orr-Gége Klinika (igazgató: Czigner Jenő dr.)¹

Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Dobozy Attila dr.)²

A szerzők az elmúlt két évben 28 olyan beteget vizsgáltak, akiknek allergiás légúti tünetek mellett hasi panaszai is jelentkeztek. A tünetek tisztázására részletes belgyógyászati, gastroenterológiai, allergológiai vizsgálatok történtek. **Módszerek:** 1. bőrpróba inhalatív és nutritív panellel; 2. ételspecifikus [gliadin (Gli), α -lactalbumin (α -LA), β -lactoglobulin (β -LG), ovalbumin (Ova)] IgG-antitest meghatározás ELISA módszerrel; 3. leukocita migráció gátlási teszt (LMI teszt) a fő élelmi anyagokkal (Gli, α -LA, β -LG, Ova) szemben; 4. a gyomor- és duodenum-nyálkahártya rutin és kvantitatív nyálkahártya hízósejt vizsgálata. **Eredmények:** 1. Prick-bőrteszttel 23 egyén mutatott inhalatív allergénre pozitívítást, 5 beteg esetében a légúti tünetek háttérben inhalatív allergént igazolni nem tudtunk. Nutritív panellel a fő élelmi anyagokra 18 betegnél, az egyéb élelmi anyagokra 3 betegnél jelentkezett urtica. 2. 18/27 beteg esetében egy vagy több antigénnel szemben is emelkedett ELISA indexet (EI) kaptunk. A bőrpróba és az antitest meghatározás 8 betegnél ugyanazon fő élelmi anyagra jelezte a pozitívítást. 3. Az LMI tesztrel a fő élelmi anyagok valamelyikével 23/27 beteg esetében mutatkozott gátoltság. Ugyanazon antigénre együttes pozitívítást (LMI teszt – ELISA) 17 esetben kaptunk. Legalább két vizsgálóeljárással ugyanazon fő élelmi alkotóval szemben lisztre 11, tojásra 10, tejre 12 beteg adott kóros immunológiai reakciót. Gastroduodenoscopya 27 beteg esetében történt. Speciális festéssel 22/27 beteg esetében emelkedett szöveti hízósejtszámot találtunk. A bevezetett célzott eliminációs étrend és a visszaterhelések az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok eredményeit megerősítették. **Konklúzió:** A szerzők vizsgálata szerint atopiás egyéneknek légúti allergiához gyakran társul a fő élelmi anyagokra kialakuló ételallergia. A hasi panaszok megjelenése mellett a légúti tünetek súlyosbodása vagy perenniális jellegűvé válása gyakran megfigyelhető. A tünetcsoport háttérben késői típusú immunológiai reakciók (LMI teszt) patogenetikai szerepe látszik fontosnak. A három vizsgálóeljárás együttes alkalmazása jól körülhatárolja az antigénként szerepeltethető fő élelmi anyagok körét. A lokális hízósejtszám vizsgálat alátámasztja a szöveti immunregulációs zavart.

Kulcsszavak: ételallergia, Prick-teszt, keringő ellenanyag vizsgálat, leukocita migráció gátlási teszt, nyálkahártya-hízósejtek

Examination of food allergy in patients with respiratory allergic symptoms, diagnostic possibilities and problems. In the past two years the authors examined 28 patients with abdominal complaints and allergic respiratory symptoms. Detailed internal, gastroenterological, allergological examinations were made. **Methods:** 1. skin Prick-test (SPT) with inhalative and nutritive panel, 2. measuring of food-specific (gliadin, α -lactalbumin, β -lactoglobulin, ovalbumin) IgG-antibody level detecting with ELISA method, 3. leukocyte migration inhibition (LMI) test against the same foodstuffs, 4. histological examination of the stomach and the duodenum especially for mucosal mastocytes (MMC). **Results:** 1. SPT was positive in 23/28 patients for inhalative, but in the 5 cases we did not identify any inhalative allergen. The SPT for the main foodstuffs were positive in 18 patients, while in 3 other patients there was urtica only for the other antigens. 2. The food-specific IgG-antibody level was increased in 18/27 patients against one or more antigens. The SPTs and the antibody determination showed identity in 8/18 cases. 3. The LMI tests were positive against one or more main food-products in 23/27 cases. There was common positivity in respect of antigens (between LMI test and antibody identification) in 17 cases. Pathological immunological reactions were presented against the same main foodstuffs with at least two methods for flour in 11, for egg in 10 and for milk in 12 patients. Endoscopic examinations were performed in 27 cases. The number of the MMCs were increased in 22/27 patients. After a specific elimination diet open-food challenges were performed and they confirmed the results of the *in vitro* and *in vivo* examinations. **Conclusion:** It is common that the respiratory allergic symptoms in atopic patients accompanied with food allergy for the main foodstuffs caused not only more severe respiratory symptoms, but abdominal complaints too. In respect to the many positive LMI tests the late-type hypersensitivity have important pathogenetical role in it. This three methods together define well the main food-products, which can be antigens as well. The examination of the MMCs supports the local disturbance in the immunoregulatory system.

Key words: food allergy, skin Prick-test, food-specific immunoglobulin level, leucocyte migration inhibition test, mucosal mast cells

A légúti allergiás megbetegedések gyakorisága emelkedő tendenciát mutat, a népesség kb. 5–15%-át érinti. A rhinitis, rhinoconjunctivitis előfordulási gyakorisága a legnagyobb (8, 21). A tünetek tartós fennállása, illetve is-

meg (9). Az allergiás reakciók többféle immunpatomechanizmus alapján jöhetnek létre, melynek lényege az antigénbevitel hatására kialakuló kóros T-helper1 (Th₁) – T-helper2 (Th₂) sejt aktiváció. A Th sejtek citokintermelésük szempontjából heterogének. A Th₁ eredetű citokinek (IFN- γ , IL-2, IL-12) általában a sejtközvetített és az IgG-, IgA-típusú humorális immunválaszt, míg a Th₂ sejtekben termelődő citokinek (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) az IgE mediálta humorális immunfolyamatokat serkentik. A fokozott IgE termelődést mastocytá degranuláció, preformált és újonnan képződő gyulladásos mediátorok felszabadulása, majd elhúzódó, különböző szervrendszerekre kiterjedő gyulladásos folyamatok kialakulása követi. Irodalmi adatok szerint az ételallergiákra különösen jellemző a klinikai tünetek és a patomechanizmus sokszínűsége (15, 30), mely diagnosztikai nehézségek okozója lehet, ugyanis a szervezet aktuális neuro-endokrin-immunstatusa is befolyásolja az egyik vagy másik patomechanizmus dominanciáját. Vizsgálatainkkal az atópiás egyénekben kialakuló ételallergia patomechanizmusbeli sokszínűségére és a komplex diagnosztikus vizsgálatok szükségességére szeretnénk felhívni a figyelmet.

Betegek és módszerek

1994 és 1996 között 28 (22 nő és 6 férfi, átlagéletkor 31,6 év 13–50 év közöttiek) hasi panaszok, légúti allergiás betegségben szenvedő beteget vizsgáltunk (6 asthma bronchiale, 22 allergiás rhinitis/rhinoconjunctivitis) ambulanciánkon. A légúti tünetek fennállási ideje 1 évtől több évig terjedt, míg hasi panaszaik általában 6–18 hónaposak voltak. A 28 beteg közül 15-nek bőrtünete is volt, 7 beteget chr. urticaria, 8-at atópiás dermatitis miatt már hosszabb ideje kezelték. A gondos anamnéziselevétel után belgyógyászati és részletes gastroenterológiai kivizsgálás történt, melynek során a tápcsatorna, a máj és epeutak, a hasnyálmirigy funkcióinak ellenőrzését, valamint széklet infektológiai (beleértve a széklet *Giardia lamblia* antigén kimutatást) vizsgálatot végeztünk. A vizsgálatok során 5 betegnél *Helicobacter pylori* okozta antrum gastritis, másik 5 betegnél kontaminált vékonybél-szindróma igazolódott tejcukor intoleranciával. Az endoscopus vizsgálat során kapott makroszkópos és mikroszkópos kép atrophias corpus gastritist nem igazolt. A *Helicobacter pylori* eradikációs terápia sikerességéről kontroll szövettani vizsgálattal (C13-urea kilégzési teszt hiányában), a vékonybél bakteriális eredetű fermentációs zavarának megszűnéséről funkcionális próbákkal (H₂ kilégzési tesztel) és a klinikánkon bevezetett UDCA-PABA terhelési próbával (14) győződünk meg. A széklet bakteriológiai, valamint a *Giardia lamblia* antigén kimutatási próba minden esetben negatív volt. Tekintettel arra, hogy ezen 10 beteg esetében mind a hasi panaszok, mind a légúti és a bőrtünetek a kezelése után is megmaradtak, a vizsgálatokat a többi beteghez hasonlóan ételallergia irányába terjesztettük ki.

A Prick-bőrtesztet az Epipharm cég Soluprick sorozatával végeztük a légúti allergének vizsgálatára inhalatív, a táplálék allergének vizsgálatára nutritív panellel.

A betegek szérumból Gli, α -LA, β -LG és Ova elleni IgG típusú antitesteket határoztunk meg ELISA módszerrel. A vizsgálatokhoz tapasztalataink szerinti optimális antigénkoncentrációt alkalmaztuk (6). A szérumból 800 \times -os hígítások történtek. Az ELISA index (EI) számításához 10 egészséges véradó kevert szérumát használtuk. Emelkedettnek tekintettük az EI-et, ha az 20 egészséges véradó +2SD értékét (2,0-t) meghaladta.

Az LMI-tesztet kapilláris mikromódszerrel (10), a migrációs indexet (MI) az antigént tartalmazó és azt nem tartalmazó kontroll kultúrák migráció gátlásának hányadosaként adtuk meg. Korábbi eredmények (10) alapján, amennyiben a MI

kisebb volt mint 0,8, akkor mondtuk azt, hogy gátoltság van. A Gli, α -LA, β -LG és OVA érzékenység vizsgálatára a sejt-kultúrákban az antigének optimális végkoncentrációjával dolgoztunk (5). Kontrollként 20 nem ételallergiás betegségben szenvedő egyéne (10 gyógyszerallergia és 10 egyéb bőrbetegség) szintén elvégeztük az LMI vizsgálatot ugyanazon antigénekkel. Tisztított tuberkulin antigént (PPD-t) használtunk pozitív kontrollként.

A gastroenterológiai kivizsgálás során biopsziás mintavétellel (duodenum, corpus és elváltozás esetén az antrum területéről) egybekötött felső panendoscopia történt. A minták szövettani feldolgozása és vizsgálata Carnoy és formalinos rögzítés után hematoxin-eozin és orto-toluidin festést követően történt. A morfológiai értékelés során a korábbi vizsgálatainkhoz hasonlóan (11) adtuk meg a nyálkahártya-hízósejtszámot. Kontrollként gyulladásos gyomor- és duodenumbetegségben nem szenvedő betegek szövettani mintáit használtuk, akiknek a kivizsgálás részeként indokolt volt a felső panendoscopia.

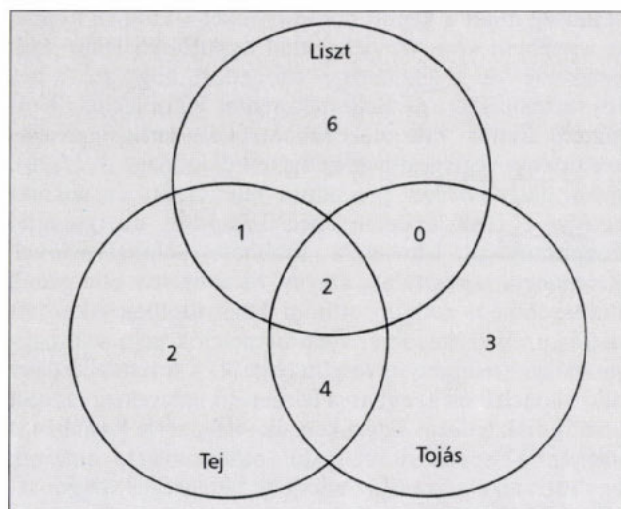
Eredmények

1. Prick-bőrteszt inhalatív panellel mind a 28 betegben készült. Parlágfű pollinosis fordult elő legnagyobb gyakorisággal (15 esetben), de a feketeürm és a „kevert fa” pozitívitas is 10, illetve 11 esetben megfigyelhető volt. A 28 beteg közül 5 beteg esetében az allergiás légúti tünetek hátterében inhalatív allergént igazolni nem tudtunk, 3 betegnek egyfajta növényi pollenre volt érzékenysége. Alimentáris allergénekkel 27 beteget vizsgáltunk, mely 21/27 betegnél pozitívítást jelzett. A fő élelmi anyagok valamelyikére 18/21 betegnél, 3/21 betegnél csak az egyéb élelmi anyagokra kapott pozitív bőrteszt jelezte a korai típusú allergiás reakció meglétét. Több fő élelmi anyagra is együttes bőrteszt pozitívitas mutatkozott 7/18 beteg esetében (1. ábra).

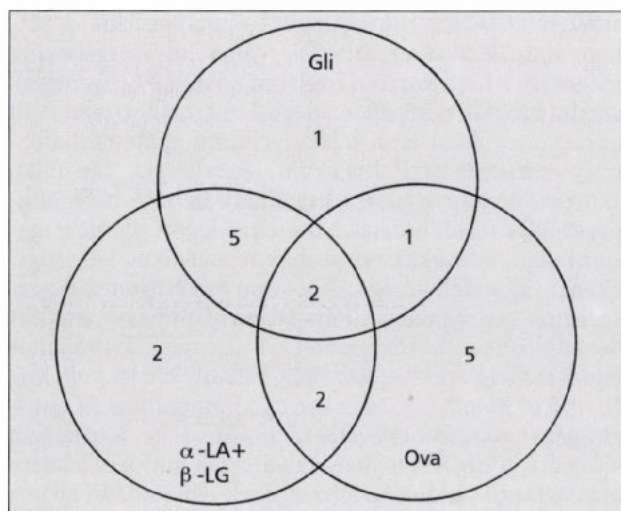
2. 27 betegben történt a fő élelmi anyagokkal szembeni keringő antitest vizsgálat, összesen 18/27 betegnél, 9 esetben gliadinra és 10 esetben ovalbuminra, 14 esetben, összesen 11 betegnél tehéntejsavóra (10 α -LA, 4 β -LG) kaptunk emelkedett EI-et. Több antigénnel szemben is emelkedett specifikus antitest szintet találtunk 10/18 betegnél (2. ábra).

A fő élelmi anyagokra végzett antitest meghatározás és a bőrpróba 8 betegnél ugyanazon antigénre együttesen is jelezte a pozitívítást.

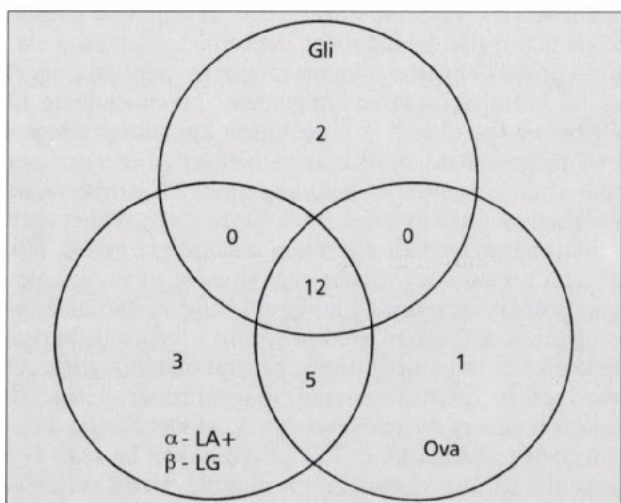
3. Az LMI teszt 27/28 beteg esetében mind a négy antigénnel megtörtént, és 23 beteg esetében gátoltság jelentkezett egy vagy több antigénnel szemben. α -LA-ra és β -LG-ra 20, Ova-ra 18, Gli-ra 14 beteg jelzett gátoltságot, 17 beteg együttesen több antigénre is (3. ábra). Ha az LMI teszt és az ELISA meghatározás eredményeit összehasonlítottuk, akkor gliadinra és α -LA-ra 5–5, β -LG-ra 1 és OVA-ra 6 beteg mutatott együttes pozitívítást. A különböző hatásmechanizmuson alapuló három vizsgálóeljárás összehasonlító értékelését 25 beteg esetében tudtuk elvégezni (4. ábra). Eredményeink szerint a fő élelmi anyagok vonatkozásában elsősorban a késői típusú allergiás reakciók jelenlétét igazoló LMI teszt (lisztre: 13, tehéntejre: 18, tojásra: 17) jelezte az eltérést. Legalább két vizsgálóeljárással ugyanazon fő élelmi alkotóval szemben, összesen 21/27 beteg esetében lisztre 11, tojásra 10, tejre 12 beteg kóros kettős immunológiai reakcióval válaszolt. Eredményeink szerint így a 21/27 beteg közül 10 kettős, 1 beteg pedig mindhárom fő élelmi anyagra allergiát jelzett (5. ábra).



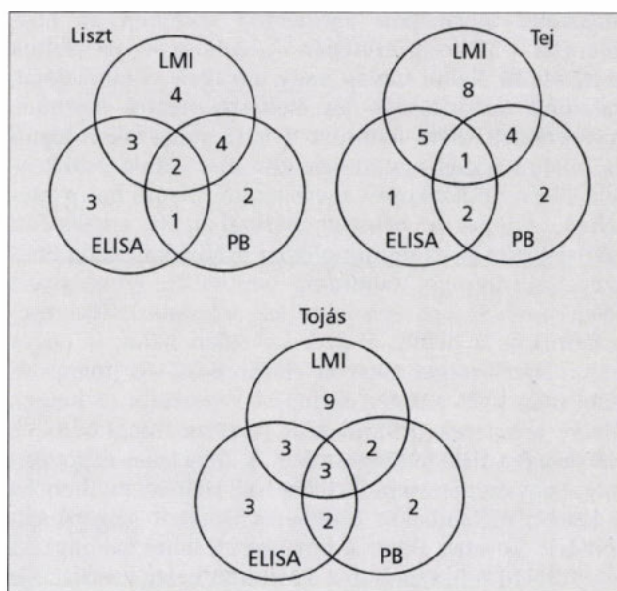
1. ábra: Eredmények Prick-bőrteszttel a fő élelmi anyagokra (n = 18)



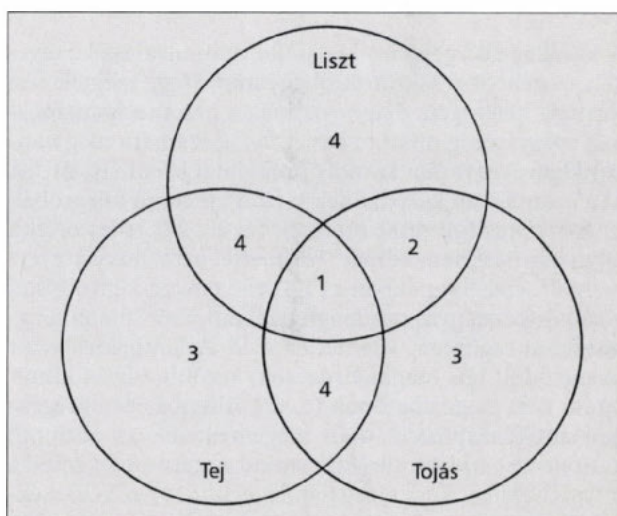
2. ábra: A fő élelmi anyagokkal szemben termelődött specifikus IgG típusú antitestek (ELISA).
Gli = gliadin; α-LA = α-lactalbumin; β-LG = β-lactoglobulin; OVA = ovalbumin (n = 18)



3. ábra: Leukocita migráció gátlási teszt a fő élelmi anyagokkal szemben. Rövidítéseket l. az 2. ábránál (n = 23)



4. ábra: A három vizsgálóeljárás összehasonlító értékelése. LMI = leukocita migráció gátlási teszt; ELISA = enzyme linked immunoassay; PB = Prick-bőrteszt (n = 25)



5. ábra: A fő élelmi anyagokra két különböző immunológiai vizsgálóeljárással is pozitív eredményt mutató betegek eredményei (n = 21)

A gyomor és duodenum endoscopos vizsgálata 27 betegben történt meg. A rutin szövettani vizsgálat mind a duodenum, mind a gyomor corpus területén superficialis gyulladást mutatott nyálkahártya atrophia, illetve specifikus gyulladást jelezte nélkül. A speciális rögzítést követő orto-toluidines festéssel 22/27 beteg esetében figyeltünk meg mindkét régióra kiterjedő emelkedett szöveti hízósejtszámot. Mindhárom immunológiai vizsgálat 19 betegben történt meg, és 16 betegnél mindhárom próba együttesen jelezte az allergiás folyamatot. A hízósejtek száma 5 beteg esetében normális volt, náluk minden esetben a kóros LMI teszt támogatta az ételallergiát.

Betegeinknek, akikben csak egyfajta vizsgálóeljárás jelezte az allergiás reakciót – 6 beteg – 6 hónapig, azoknak pedig, akiknek két vizsgálóeljárás is alátá-

masztotta ugyanazon antigénnel szemben az étel-allergiát – 21 beteg esetében –, 12 hónapig javasoltuk a jelzett fő élelmi anyag vagy anyagok eliminációját, valamint tartósítószer- és ételfestékmentes étrendet. A bevezetett diéta hatására a hasi panaszok a légúti és bőrtünetekkel együtt jelentős mértékben csökkentek, illetve időszakosan megszűntek. Nyolc beteg esetében, akiknél a bélnyálkahártyában is emelkedett hízósejtszámot, az immunológiai próbákkal pedig polyszenzibilizáltságot találtunk, per os Na-cromoglycat (Nalcrom®, Fisons Arzneimittel) alkalmazásával egészítettük ki a diétát, melyet követően náluk is tartós panaszmentességet sikerült elérni. 6–12–18 hónap eltelté után nyílt antigén terhelést végeztünk (8 beteg), illetve a betegek otthoni környezetben megkísérelték (20 beteg) a diéta felfüggesztését. A diéta teljes megszüntetése egy esetben sem járt sikerrel. Néhány esetben, ha a kisebb diétahibákat többhetes ismételt szigorú elimináció követte, akkor a bőrtünetek teljes kivirágása elkerülhető volt, azonban a 6 asthmás beteg ventilációja (1 beteg esetében anaphylaxiás reakció), a felső légúti és bőrtünetek mindig romlottak.

Megbeszélés

A külvilág allergénjeire kialakuló immunválasz környezeti és genetikai faktoroktól egyaránt függ, megjelenési formája heterogén, diagnosztikája a patomechanizmusbeli sokszínűség miatt orvos és beteg számára még napjainkban is egyaránt komoly problémát jelent (16, 21, 29, 31). A korábban kórjelzőnek tartott epicutan bőrpróbák és specifikus IgE szint mérések (6, 23, 24) teljes értékű felvilágosítást nem adnak. Tekintettel arra, hogy a gyermekkorú ételallergiákban az IgG ellenanyag-képződéssel járó kórforma gyakran megfigyelhető, ezért újabb diagnosztikai segítséget jelentettek a fő ételantigének ellen termelődött IgG meghatározások; később a IgG4 kimutatása tűnt megbízhatónak (5, 12). Allergiás betegségekben antigénexpozíció után megemelkedik az eozinofil kationos fehérje szintje (ECP) mind a szérumban, mind a testnedvekben. Kósa vizsgálatai szerint (19) az ECP székletből történő meghatározása per os ételprovokáció előtt és után is alkalmas az ételallergia bizonyítására. A hetvenes években az ételallergia vizsgálatára – a háttérben késői típusú immunológiai reakciót feltételezve – már javasolták a limfoblaszt-transzformációs tesztet (27). Ashkenazi és Ferguson a gluten- és tehéntejsavó-allergiát leukocita migráció gátlási teszttel diagnosztizálta (2, 3, 13). Korábbi saját vizsgálatainkban az LMI teszt hasonlóan magas szenzitivitásáról győződünk meg (15). Az újabb celluláris immunreaktivitási próbák közül a lymphocita kromatin aktivációs teszt elvégzését javasolják a haptének kiváltotta korai lymphocita változások kimutatására (4). Agata antigén stimulus hatására bekövetkező interleukin-2 termelés fokozódást figyelt meg ételallergiás atópiás dermatitises betegekben (1). A korai és késői allergiás reakciók együttes jelenlétét feltételezve Kondo a RAST és az antigén hatására bekövetkező ³H-timidin inkorporációs teszt együttes elvégzését javasolta tojásfehérje- és tehéntej-allergia gyanúja esetén (18). A patomechanizmusbeli és a diagnosztikai sok-

színűség miatt a kapott eredményeket a klinikai képpel és egyéb *in vivo* vizsgálatokkal együttesen lehet csak értékelni. Ma is általánosan elfogadott, hogy a 2–3 hetes tartósítószer- és ételfestékmentes eliminációs diétát követő kettős vak placebokontrollált antigénterhelés eredménye véglegesítheti a felvetett diagnózist (7, 27, 28). Ezen diagnosztikai procedúra ellenőrzött és korrekt elvégzése csak az erre specializálódott allergológiai központokban lehetséges többhetes obszervációval. Kelenhegyi tapasztalata szerint az inhalatív allergének kiküszöbölése nélküli, otthoni környezetben elkezdett diétás próbálkozások és ételprovokációk nem sok diagnosztikai eredményre vezethetnek (17). A rendelkezésre álló kapacitások azonban a felmerülő igények egy részét sem tudják fedezni. Ezért keresik világszerte továbbra is azokat a speciális vizsgálati módszereket, amelyek együttes alkalmazása az allergiás betegségek diagnosztikáját pontosabbá teszik.

Az irodalomban nem közöltek olyan, az ételallergiák kialakulásában szerepet játszó, mindhárom patomechanizmus jelenlétére utaló együttes vizsgálatsorozatot, amelyet a felső gastrointestinalis traktus speciális szövettani vizsgálatával egészítettek volna ki. Vizsgálataink megerősítették a korábbi irodalmi adatokat (21), melyek szerint atópiás egyénekben a légúti allergiához mérsékelt hasi panaszokkal járó, többfajta immunpatomechanizmus közvetítésével kialakuló ételallergia társulhat. Wütrich megfigyeléséhez hasonlóan néhány betegünkben (5/28) a légúti tünetek háttérben légúti allergént igazolni nem tudtunk. A bőrpróbák, a specifikus IgE és IgG ellenanyag-meghatározások a korai és késleltetett hiperszenzitivitási reakciók kimutatására alkalmasak. Atópiás dermatitisben, ételallergiában a T-sejt mediált immunológiai reakciók részvétele sokáig vitatott kérdés volt. Míg Osváth és Kondo (18, 26) a keringő mononuclearis sejtek antigén hatására bekövetkező proliferációs képességét vizsgálta, addig Ashkenazi a leukocyták limfokin hatására bekövetkező vándorlási készségének elmaradását tartotta kórjelzőnek nemcsak coeliakia, hanem tehéntej-allergia kimutatására is (2). Eredményeink szerint a fő élelmi anyagokra (liszt, tej, tojás) kialakuló immunológiai reakciók kimutatására az LMI teszt érzékeny és hasznos módszer lehet. Pozitivitása a késői típusú cellularis immunreakciók immunpatogenetikai szerepének fontosságát támogatja. A különböző hatásmechanizmuson alapuló próbák együttes alkalmazása nagy valószínűséggel és jól körülhatárolja az antigénként szerepeltethető fő élelmi anyagok körét. A tápcsatorna különböző rétegeiben megtalálható nyálkahártya-hízósejtek megoszlását már a hatvanas években feltérképezték (23), a nyolcvanas években McCalla és Shiner már felhívta a figyelmet ezen sejtek mennyiségbeli eltérésére ételallergia esetén (20, 30). Mi a hízósejtek mennyiségi eltérése, az immunológiai próbák, valamint a klinikum között kerestünk kapcsolatot. A szövettani eredményeink a bélnyálkahártya feltételezett immunregulációs zavarát alátámasztják. Az emelkedett hízósejtszámmal magyarázzuk betegeink fokozott adverz reakciókészségét is. Az ételallergia diagnózisának felállításához, különösen akkor, ha csak 1–2 hasonló hatásmechanizmuson alapuló vizsgálóeljárást alkalmaznak, elengedhetetlen a kettős vak placebokontrollált antigénterhelés (7, 28). Ezt a hosszadalmas pro-

cedúrát a három vizsgálóeljárás együttes alkalmazása jelentősen lerövidítheti. Bár a vizsgálatainkat kettős vak placebo kontrollált antigénterhelés nem követte, de mind a célzott eliminációs diéta, mind a nyílt antigénterhelés utólag is igazolta a diagnosztikus próbák komplex elvégzésének létjogosultságát és klinikai értékét.

IRODALOM: 1. Agata H., Kondo, N., Fukutomi, O. és mtsai: Interleukin-2 production of lymphocytes in food sensitive atopic dermatitis. Arch. Dis. Child., 1992, 67, 280–284. – 2. Ashkenazi, A., Idar, D., Handzel, Z. T. és mtsai: An in vitro immunological assay for diagnosis of coeliac disease. Lancet, 1978, I, 627–629. – 3. Ashkenazi, A., Levin, S., Idar, D. és mtsai: In vitro cell-mediated immunologic assay for cow's milk allergy. Pediatrics, 1980, 66, 399–402. – 4. Baló-Banga, J. M., Pfeffer, I.: Chromatin activation of blood lymphocytes detected by polarization microscopy and cytophotometry. Anal. Quant. Cytol. Histol., 1986, 8, 63–71. – 5. Barnes, R. M. R., Barton, P. G., Doig, J. E. és mtsai: Distribution of serum antibodies to wheat gliadin and bovine milk in atopic and non-atopic healthy adults. J. Clin. Lab. Immunol., 1983, 12, 175–178. – 6. Bernetson, R. St. C., Merrett, T. G., Ferguson, A.: Studies on hyperimmunoglobulinemia E in atopic diseases with particular reference to food allergens. Clin. Exp. Immunol., 1981, 46, 54–60. – 7. Bernstein, M., Day, J. H., Welsh, A.: Double-blind food challenge in the diagnosis of food sensitivity in adult. J. Allergy Clin. Immunol., 1982, 70, 205–210. – 8. Bousquet, J., Péne, J., Michel, F. B.: Heterogeneity of Atopy. ACI News, 1992, 4, 49–53. – 9. Coombs, R. A., Gell, P. G. H.: Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell, P. G. H., Coombs, T. T. A. editors. Clinical Aspects of Immunology Oxford, Blackwell, S. P., 1968, 575–598. old. – 10. Dobozy, A., Schneider, I., Hunyadi, J.: Leukocyte migration test in recurrent erysipelas. Acta Dermatol. Venerol., 1973, 53, 35–37. – 11. F. Kiss, Zs., Jármay, K., Husz, S. és mtsai: Local immunological pattern of the duodenal mucosa in patients with atopic dermatitis in connection with food allergy. In: Proceedings of the free communications. ed.: A Basomba and M. D., Hernandez, F. de Rojas Monduzzi Editore, 1995, Vol. II. 757–760. old. – 12. Falth-Magnusson, K., Jellman, N. I. M., Magnusson, K. E.: Antibodies IgG, IgA, and IgM to food antigens during the first 18 months of life in relation of feeding and development of atopic disease. J. Allergy Clin. Immunol., 1988, 81, 743–749. – 13. Ferguson, A., Mowat, A. Mc. I., Strobel, S. és mtsai: T-cell-mediated immunity in food allergy. Annals Allergy, 1983, 51, 246–248. – 14. F. Kiss,

Zs., Wölfling, J., Csáti, S. és mtsai: The ursodeoxycholic acid-p-aminobenzoic acid deconjugation test, a new tool for the diagnosis of bacterial overgrowth syndrome. Eur. J. of Gastroenterol. and Hepatol., 1997, 9, 1–4. – 15. Husz S. F., Kiss Zs., Judák R. és mtsai: Ételallergia chr. urticariás betegekben. Orv. Hetil., 1996, 137, 739–741. – 16. Kagnoff, M. F.: Immunology of the intestinal tract. Gastroenterology, 1993, 105, 1275–1280. – 17. Kelenhegyi K., Osváth P.: A csecsemő- és gyermekkori atópiás dermatitis kóreredetének allergológiai vizsgálata. Orv. Hetil., 1993, 134, 573–576. – 18. Kondo, N., Agata, H., Fukutomi, O. és mtsai: T-Lymphocyte responses to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to foods. J. Allergy Clin. Immunol., 1990, 86, 253–260. – 19. Kósa L., Kereki E., Farkas M.: Specifikus copro-IgE és eosinophil kationos protein szintek értékelése tápanyagallergiás gyerekekben. Orv. Hetil., 1995, 136, 1837–1839. – 20. McCalla, R., Savilahti, E., Perkkio, M. és mtsai: Morphology of the jejunum in children with eczema due to food allergy. Allergy, 1980, 35, 563–571. – 21. Metcalfe, D. D.: Food hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 73, 749–762. – 22. Naclerio, R. M.: Allergic rhinitis. N. Eng. J. Med., 1991, 325, 860–869. – 23. Norris, H. T., Zamcheck, N., Gottlieb, L.: The presence and distribution of mast cells in the human gastrointestinal tract at autopsy. Gastroenterology, 1963, 44, 448–455. – 24. Ogino, S., Bessko, K., Harada, T. és mtsai: Evaluation of allergenspecific IgE antibodies by RAST for the diagnosis of nasal allergy. Rhinology, 1993, 31, 27–31. – 25. Ortolani, C., Ispano, M., Pastorello, E. A. és mtsai: Comparison of results of skin prick tests (with fresh foods and commercial food extracts) and RAST in 100 patients with oral allergy syndrome. J. Allergy Clin. Immunol., 1989, 83, 683–690. – 26. Osváth P., Endre L.: A lymphoblast transzformáció jelentősége a csecsemő és kisdedkori tehéntejallergiás kórképek diagnosztikájában. Orv. Hetil., 1975, 116, 1449–1451. – 27. Pastorello, E. A., Stocchi, L., Pravettoni, V. és mtsai: Role of the elimination diet in adults with food allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 1989, 84, 475–483. – 28. Sampson, H. A., Albergo, R.: Comparison results of skin tests, RAST, and double-blind placebo controlled food challenges in children with atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol., 1984, 74, 26–33. – 29. Sampson, H. A.: Role of immediate food hypersensitivity in the pathogenesis of atopic dermatitis. J. Allergy Clin. Immunol., 1983, 72, 473–480. – 30. Shiner, M., Ballard, J., Smith, M. E.: The small-intestinal mucosa in cow's milk allergy. Lancet, 1975, I, 136–140. – 31. Wütrich, B.: Food allergy. Allergologie, 1993, 7, S: 280–287.

(F. Kiss Zsuzsanna dr., Szeged, Korányi fasor 8. 6701)

Árendedmény

A Springer Hungarica Kiadó készletéből 1998. szeptember 1. és 1998. október 31. között az alábbi ortopédia tárgyú könyvek kaphatók kedvezménnyel (a zárójelben lévő számok az eredeti, míg a cím mellettiek a kedvezményes árat jelentik):

Cziffer: Operatív töréskezelés 8500,- (9900,-)

Koó: Arthritis psoriatica 1100,- (1490,-)

Varga: Lumbalis spinalis stenosis 2100,- (2500,-)

A kötetek kedvezménnyel kizárólag a kiadó raktárából vásárolhatók meg, és megrendelhetők levélben, telefonon, faxon vagy az Interneten keresztül. A kiadó a kedvezménnyel árusított könyvek postázása esetén 350,- Ft postaköltség-hozzájárulást számol fel. A feltüntetett áron kívül további kedvezmény nem vehető igénybe.

Springer Hungarica Kiadó

1043 Budapest, Csányi László utca 36.

Levélcím: 1327 Budapest, Pf. 94.

Telefon: 370-0599, fax: 390-9075.

Internet: <http://www.pro-patiente.hu/springer/>



Springer

Endogén depresszióban

Disztímiában

Atípusos depresszióban

Kényszerbetegségben

Az élet több is lehet..


FLOXET[®]
fluoxetinum

20 mg fluoxetin kapszula

A Floxet[®] rövidített alkalmazási előírata

Szelektív szerotonin-reuptake gátló (SSRI) antidepresszáns, mely a szerotonin neuronális újrafelvételének gátlása útján szelektíven növeli a központi idegrendszer szerotonin forgalmát. A fluoxetin maximális plazmakoncentráció a bevétel után 4-8 órával alakul ki, felezési ideje 2-3 nap. A fluoxetin nagyrészt a májban metabolizálódik. Fő metabolitja a norfluoxetin – melynek felezési ideje 7-9 nap – hasonló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkezik mint az alapvegyület. ● **Hatóanyag:** 20 mg fluoxetinum. ● **Javallatok:** Depresszív kórképek, major depresszív epizód – endogén depresszió, krónikus depresszív zavar – disztímia, atípusos depressziók, kényszerbetegség. ● **Ellenjavallatok:** allergiás reakció, súlyos veseelégtelenség (GFR 10 ml/perc alatt), MAO-gátló kezelés, instabil epilepszia, terhesség, szoptatás, gyermekek (18 év alatt). ● **Adagolás:** Szokásos adagja 20 mg/nap, reggel, étkezés után. Szükség esetén a napi adag néhány hét után emelhető. Max. napi adagja 80 mg (napi két részletben). Legalább 4 hetes kezelés szükséges. Máj- és vesebetegeknél, időseknél az adagot csökkenteni kell. Idős betegek napi adagja a 60 mg-t ne haladja meg. ● **Mellékhatások:** fejfájás, álmatlanság, szorongás, remegés, szédülés, fáradtság, libidó csökkenés. Ritkán mánia, vagy hipománia, epilepsziás roham. Kardiális tünetek, tenzio változás. Gasztrointesztinális panaszok. Izadás, bőrkütiés, ritkán anaemia és lymphadenopathia. Ritkán anafilaxia szerű reakciók jelentkezhetnek. Az étvágy megváltozhat, gyakori a testsúlycsökkenés. Szexuális diszfunkciók, vérzési rendellenességek, vizeleti zavarok. Diuretikumot szedőknél hiponatrémia, diabéteszes betegeknek hipoglikémia jelentkezhet. ● **Interakciók:** MAO-gátlókkal együtt nem adható. Súlyos, esetenként életveszélyes reakciók megelőzése érdekében MAO-bénító adása után legalább 14 napot, Floxet[®] kezelés után 5 hetet kell várni a terápia átállításával. Triciklusos antidepresszánsok plazmakoncentrációja jelentősen nőhet. A lítium szintjét és toxicitását befolyásolhatja. A diazepam felezési idejét, triptolán kezelés mellékhatásait módosíthatja, plazmafehérjéhez nagy mértékben kötődő gyógyszerekkel együtt adva azok plazmakoncentrációja jelentősen megváltozhat. Extrém fokú túlادagoláskor grand mal léphet fel. Tüneti kezelés, valamint hánytatás, gyomormosás és aktív szén, szorbitor adása ajánlott, antidotuma nem ismert. Alkalmazása alatt az alkoholfogyasztás kerülendő. ● **Figyelmeztetés:** Depresszió bizonyos eseteiben a teljes terápiás hatás kifejlődése elhúzódhat, a kezelés 2-4. hetében várható. A kezelés kezdeti szakaszában, különösen szuicid kényszer fennállásakor szoros orvosi kontroll szükséges. Kényszerbetegségben a terápiás hatás 4-6 hét múltán jelentkezik. A kezelés elhagyásakor, illetve dózis változtatás esetén figyelembe kell venni a fluoxetin és az aktív metabolit, a norfluoxetin hosszú eliminációs felezési idejét. MAO gátló és fluoxetin interakció tüneti kezelésére cyproheptadin, vagy iv. dantrolen javasolt. Fokozott görcskészségben, ill. epilepsziában fokozott óvatossággal adható. Psychosis maniaco-depresszívában nem javasolt, mert esetenként maniát válthat ki. Szívbetegségben fokozott kontroll, EKG vizsgálat javasolt. A kezelés első időszakában baleseti veszéllyel járó munka és a gépjárművezetés kerülendő. Csak vényre rendelhető. ● **Csomagolás:** 14, ill. 28 kapszula.

A szükséges további információk a részletes alkalmazási előíratban megtalálhatók. Kérdéseire az alábbi címen készséggel válaszolunk.



EGIS GYÓGYSZERGYÁR Rt.

Termék Osztály • 1101 Budapest Salgótarjáni út 20. • tel.: 260.2282

Jódhiány előfordulása cardiovascularis megbetegedésekben

Molnár Ildikó dr., Magyar Marietta dr. és Stief László dr.¹

Kenézy Gyula Kórház, Debrecen, III. Belgyógyászat (osztályvezető főorvos: Balázs Csaba dr.)
Központi Laboratórium (osztályvezető főorvos: Dán Anikó dr.)¹

Pajzsmirigyhormonok hiányában károsodik a cardiovascularis működés, mert csökken a szívizom kontraktilitása és nő a perifériás vascularis rezisztencia, valamint megváltozik a lipidmetabolizmus. A szerzők 42 cardiovascularis beteg (átlagos életkor 65 ± 13 év, 16 férfi) esetében vizsgálták az urina jódkoncentrációkat választ keresve, vajon a jódhiány rizikótényező lehet-e a cardiovascularis megbetegedésekben. A betegeket 5 cardiovascularis alcsoportba sorolták: hypertonia, cardialis decompensatio, coronaria dysfunctio, cardiomyopathia és arrhythmia. Az urina jódkoncentráció mérése Sandell-Kolthoff kolorimetriás módszerrel történt ($5,29 \pm 4,52 \mu\text{g/dl}$). A legalacsonyabb urina jódkoncentrációt az arrhythmias és a cardialis decompensatiós alcsoportokban kapták ($4,7 \pm 4,94 \mu\text{g/dl}$, ill. $4,9 \pm 4,81 \mu\text{g/dl}$). Emelkedett TSH értéket 3 betegnél ($5,3 \pm 1,4 \text{ mIU/l}$) kaptak. Az arrhythmias alcsoport kivételével mindegyik alcsoportban emelkedett lipidmetabolizmusra (koleszterin, triglicerid) utaló átlagértékeket kaptak. Megállapítható volt, hogy a cardiovascularis megbetegedésekben a jódhiány előfordulása gyakori. A cardiovascularis károsodások mértéke csökkenthető a jódbevitellel.

Kulcsszavak: jódhiány, cardiovascularis megbetegedések, lipidmetabolizmus

Iodine deficiency in cardiovascular diseases. The thyroid hormone deficiency on cardiovascular function can be characterized with decreased myocardial contractility and increased peripheral vascular resistance as well as with the changes in lipid metabolism. 42 patients with cardiovascular disease (mean age 65 ± 13 yr, 16 males) were investigated if iodine insufficiency can play a role as a risk factor for the cardiovascular diseases. The patients were divided in 5 subgroups on the ground of the presence of hypertension, congestive heart failure, cardiomyopathy, coronary disfunction and arrhythmia. Urine iodine concentration ($5.29 \pm 4.52 \mu\text{g/dl}$) was detected with Sandell-Kolthoff colorimetric reaction. The most decreased urine iodine concentration was detected in the subgroups with arrhythmia and congestive heart failure ($4.7 \pm 4.94 \mu\text{g/dl}$ and $4.9 \pm 4.81 \mu\text{g/dl}$, respectively). An elevated TSH level was found by 3 patients ($5.3 \pm 1.4 \text{ mIU/l}$). An elevation in lipid metabolism (cholesterol, triglyceride) associated with all subgroups without arrhythmia. In conclusion, the occurrence of iodine deficiency in cardiovascular disease is frequent. Iodine supplementation might prevent the worsening effect of iodine deficiency on cardiovascular disease.

Key words: iodine insufficiency, cardiovascular diseases, lipid metabolism

A jód nélkülözhetetlen alkotórésze a pajzsmirigyhormonoknak, a T_3 -nak és a T_4 -nek, körülbelül 65 és 59%-ban fordul elő bennük. A pajzsmirigyműködés szabályozásában a legfontosabb hormon a TSH (thyreoidea stimuláló hormon). A jód önmagában is képes befolyásolni a pajzsmirigyhormon-képződést (9). A jódhatás és a pajzsmirigyműködés igen szoros kapcsolata miatt a jód szerepének fontossága elsősorban a pajzsmirigybetegségekben merült fel. Ugyanakkor ismert, hogy a pajzsmirigyhormonoknak direkt hatásuk van a cardiovascularis működésekre. A trijód-tironin a szívizomsejt magreceptorához képes kötődni, ill. megváltoztatja a catecholaminokkal szembeni érzékenységet, az ezáltal kiváltott hemodinamias hatások a perifériás ellenállás fokozódását eredményezik (3). A pajzsmirigyhormonoknak hatásuk van a szívspecifikus gének szabályozásában (pl. miozin nehéz lánc) vagy expressziójukban (pl. SERCA2, sarcoplazmás reticulum Ca^{2+} -adenozin-trifoszfátáz) (4, 8, 13, 14). Jódhiányban, ami elsősorban az alacsony jódbevitel következménye, csökken a myocardium kontraktilitása és szenzitivitása a catecholaminokra, fokozódik a perifériás vascularis rezisztencia és meg-

változik a lipidmetabolizmus (10, 11). A közlemény szeretné felhívni a figyelmet a cardiovascularis megbetegedésekhez gyakorta társuló jódhiányra.

Betegek és módszerek

A vizelet jódkoncentrációját 42 cardiovascularis betegségben szenvedő esetben vizsgáltuk. A vizsgálatokba bevont 16 férfi és 26 nőbeteg átlagos életkora 65 ± 13 év volt. A cardiovascularis megbetegedéseket 5 alcsoportba soroltuk: hypertonia (1. alcsoport, $n = 26$), cardialis decompensatio (2. alcsoport, $n = 10$), cardiomyopathia (3. alcsoport, $n = 10$), coronaria dysfunctio (angina pectoris, 4. alcsoport, $n = 21$) és az arrhythmias (esetünkben ez csak fibrillatio auricularis) (5. alcsoport, $n = 12$) (ugyanazon a betegnél több cardiovascularis betegség előfordulásakor a beteget több alcsoportba soroltuk be). A betegek anamnézisében pajzsmirigybetegség nem fordult elő, és tapintható strumájuk sem volt. A vizelet jódkoncentrációjának meghatározása Sandell-Kolthoff-reakcióval, kolorimetriás módszerrel történt (12, 16). A vizeletmintákat felhasználásukig fagyaszta tároltuk -20°C -on. Az urina jódkoncentráció normál értékének $10\text{--}40 \mu\text{g/dl}$ -t fogadtuk el. A TSH hormon vizsgálata LIA-MAT kittel (Byk Sangtec, Germany) történt, átlagérték $2,36 \pm 1,53 \text{ mIU/l}$, szélső értékek $0,72 \pm 6,9 \text{ mIU/l}$, normál

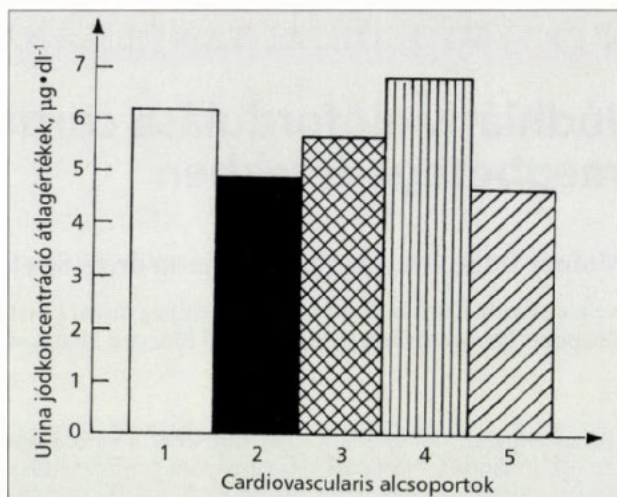
0,3–3 mU/l. A szérumban koleszterin ($5,28 \pm 1,1$ nmol/l szélső értékek 3,1–7,4 nmol/l, normál 3,9–5,2 nmol/l) és triglicerid ($2,86 \pm 2,1$ nmol/l, szélső értékek 0,39–10,02 nmol/l, normál 0,5–1,7 nmol/l) mérése az A. L. Instrument Kft. kitjeivel, enzimikus kolorimetriás teszttel történt (Hitachi, Japán).

Eredmények

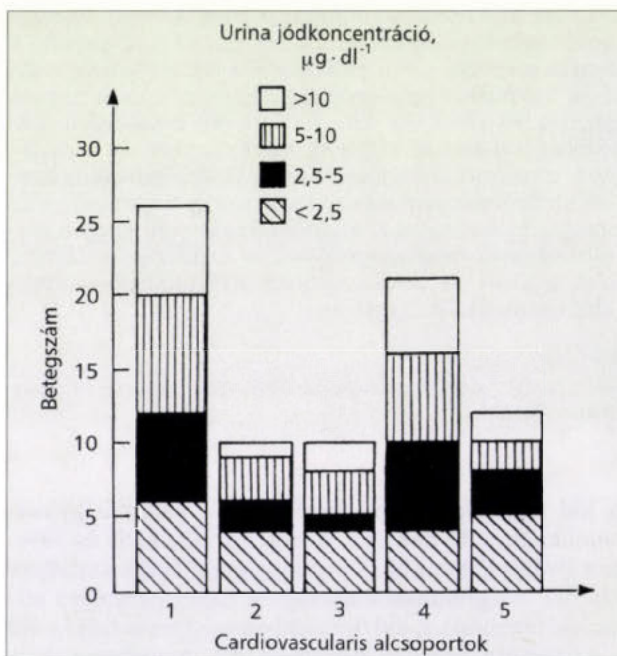
A 42 cardiovascularis beteg urina jódkoncentrációjának átlagértéke $5,47 \pm 4,72$ $\mu\text{g/dl}$ volt. Az urina jódkoncentrációja 24 esetben alacsonyabb volt, közepes súlyos jóddhiány jellemezte 5 $\mu\text{g/dl}$ értékkel. Súlyos jóddhiányt – 2,5 $\mu\text{g/dl}$ értékkel – 12 betegnél igazoltunk. Hét beteg kivételével mindegyik érték kisebb volt a megfelelő jóddellátottságot kifejező 10 $\mu\text{g/dl}$ alsó határértéknél. Hypertonia 26 betegnél, 10 betegnél cardialis decompensatio, 10 esetben echocardiographiával igazolt cardiomyopathia, 12 esetben fibrillatio auricularis okozta arrhythmia fordult elő és 21 beteg jelzett anginás panaszokat. 5 $\mu\text{g/dl}$ -nél alacsonyabb urina jódkoncentráció átlagértékeket a cardialis decompensatio (2-es) ($4,9 \pm 4,8$ $\mu\text{g/dl}$) és az arrhythmias (5-ös) ($4,7 \pm 4,94$ $\mu\text{g/dl}$) alcsoportokban kaptunk (1. ábra). Az urina jódkoncentráció átlagértéke legmagasabb az anginás (4-es) alcsoportban volt ($6,83 \pm 5,36$ $\mu\text{g/dl}$). Az urina jódkoncentráció alapján a súlyos (<2,5 $\mu\text{g/dl}$), a mérsékelt (2,5–5 $\mu\text{g/dl}$) és az enyhe (5–10 $\mu\text{g/dl}$) jóddhiányos állapotoknak megfelelően tüntettük fel a betegszámot az alcsoportokban a 2. ábrán. Különösen emelkedett volt az 5 $\mu\text{g/dl}$ alatti esetek száma a cardialis decompensatiós (2-es) és az arrhythmias (5-ös) alcsoportokban. A szérumban koleszterin átlagértéke $5,28 \pm 1,1$ nmol/l kissé, míg a triglicerid $2,86 \pm 2,1$ nmol/l kifejezetten emelkedettnek adódott. A szérumban koleszterin átlagértékének emelkedése a cardialis decompensatiós (2-es) alcsoportban nagyobb volt a cardiomyopathias (3-as) alcsoporthoz viszonyítva ($5,62 \pm 0,81$ nmol/l vs $5,27 \pm 1,21$ nmol/l) (3. ábra). A szérumban triglicerid átlagérték a cardialis decompensatiós (2-es) alcsoportban volt a legmagasabb ($2,7 \pm 0,9$ nmol/l), tekintettel a cardiomyopathias (3-as) alcsoportban kapott jelentős szórás értékre ($3,89 \pm 3,25$ nmol/l), és az arrhythmias (5-ös) alcsoportban a legalacsonyabb ($1,68 \pm 0,79$ nmol/l) (4. ábra). Emelkedett TSH értékeket 3 esetben kaptunk ($5,3 \pm 1,4$ mIU/l).

Megbeszélés

A jóddhiányos állapotok hátterében azok többségében a jóddbevitel elégtelensége áll. Jóddhiányban módosul a pajzsmirigyen belül a jódd metabolizmusa és a keringő pajzsmirigyhormon-szintek aránya. Gyakorta hamarabb észlelhető a cardiovascularis működések károsodása, mint a pajzsmirigyhormon-hiány kimutathatósága (3, 6). Jóddhiányban elsősorban a szívizom kontraktilitása károsodik, csökken a szívfrekvencia és nő a perifériás vascularis rezisztencia. Szubklinikus hypothyreosisban előfordul hypertonia diastolés típusú, hyporeninaemiás és gyakori a dilatatív cardiomyopathia megjelenése a hypertrophias típus mellett, igen alacsony ejekciós frakcióval (1). Hypothyreosisban a myocardialis perfusio romlása tünetmentes ischaemiás károsodáshoz vezethet,

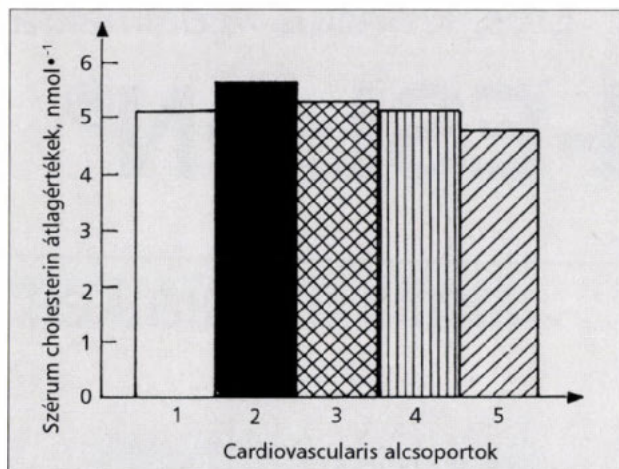


1. ábra: Urina jódkoncentrációk értéke a vizsgált cardiovascularis megbetegedésekben. Cardiovascularis alcsoportok: 1. hypertonia (n = 26); 2. cardialis decompensatio (n = 10); 3. cardiomyopathia (n = 10); 4. coronaria dysfunctiók (n = 21); 5. arrhythmia (n = 12)

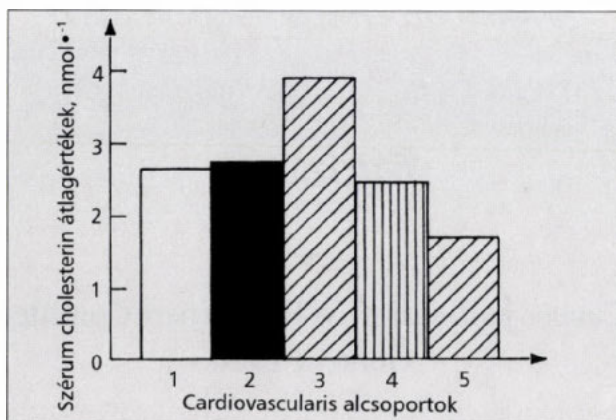


2. ábra: Urina jódkoncentrációk értéke és a betegszám a vizsgált cardiovascularis megbetegedésekben. Cardiovascularis alcsoportok: l. 1. ábra

mely az esetek nagyobbik részében reverzibilis (2). Emelkedett TSH értéket 3 betegnél észleltünk. Az esetek többségében a cardiovascularis megbetegedéshez nem társult pajzsmirigybetegség, ill. hormoneltérés. *Vanderpump és mtsai* tanulmánya alapján az autoimmun pajzsmirigybetegségek és az ischaemiás szívbetegségek fokozott rizikója között nem mutatható ki kapcsolat (15). Más tanulmányban a cardiovascularis megbetegedés előfordulása a pajzsmirigy térfogatával és a terület jóddellátottságával adott összefüggést (1). Eredményeink is elsősorban a kontraktilitás károsodásával jellemzett cardialis decompensatio (2-es) és az arrhythmia (5-ös)



3. ábra: Szérum koleszterinszintek alakulása a vizsgált cardiovascularis megbetegedésekben. Cardiovascularis alcsoportok: l. 1. ábra



4. ábra: Szérum trigliceridszintek alakulása a vizsgált cardiovascularis megbetegedésekben. Cardiovascularis alcsoportok: l. 1. ábra

alcsoportokban igazoltak súlyos jóddhiányt (5 µg/dl alatti urina jódkoncentráció). Az ejekciós frakció átlagértékek ezen alcsoportokban 50%-nak (2-es) és 52%-nak (5-ös) adódtak, míg a többi alcsoportokban az alábbiak voltak: 55% a hypertonia (1-es); 53% az angina pectoris (4-es); 49% a cardiomyopathia (3-as) alcsoportokban (nem közölt adatok). *Delange és mtsai* európai tanulmányában a 10 µg/dl-es urina jódkoncentráció küszöbértéknek bizonyult iskolás gyerekek között a struma gyakoriságára vonatkozóan (5). A lipidanyagcserében a koleszterinszintet érintő emelkedést a cardialis decompensatio (2-es) alcsoportban kaptunk, míg a trigliceridszint, az arhythmias (5-ös) alcsoport kivételével, mindegyik alcsoportban magas volt. A jóddhiány fennállása eredményeink alapján a cardiovascularis megbetegedésekben is jelentős lehet. Pajzsmirigy-megbetegedéssel nem társult dilatatív cardiomyopathiában rövid ideig adva a thyroxint (100 µg/nap) javult a szív teljesítménye a csökkent adrenerg szenzitivitás mellett (7). A szívízom kontraktilitásának csökkenésével a jóddhiány hozzájárulhat a cardialis

decompensatiós tünetek kialakulásához, ill. a szokásos terápia hatástalanságához. A lipidmetabolizmusban bekövetkező változások súlyosbíthatják a cardiovascularis betegségek prognózisát.

Maga a jóddhiány a megfelelő jódbevittel megoszün-tethető állapot. A jódigény felnőttkorban 35 éves korig 200 µg, 35 év felett 180 µg napi jódbevitelnek felel meg, de terhes vagy szoptató nők esetében ez 230–260 µg napi jódszükségletet jelent. A jódbevitele jódozott só, Jodaqua vagy jódot tartalmazó tabletták formájában lehetséges. Természetesen a pajzsmirigy-megbetegedés esetén fokozott óvatosság, orvosi ellenőrzés és előzetes javaslat szükséges. Különösen a cardiovascularis megbetegedésekben a jódozott só ilyen mennyiségben már nem ajánlott, tehát más beviteli jóddforrás tanácsos.

Az urina jódkoncentráció-méréseket szükséges nagyobb számú cardiovascularis beteganyagban is elvégezni, mivel a jóddhiány igen fontos tényező lehet a cardiovascularis megbetegedések számának emelkedésében. Írásunkat figyelemfelkeltőnek szánjuk, mert az eddigi jóddhiányvizsgálatok elsősorban a pajzsmirigy-megbetegedésekre és nem a cardiovascularis szövödményekre vonatkoztak.

IRODALOM: 1. Bernstein, R., Midtbo, K., Smith, G. és mtsai: Incidence of Hypertrophic cardiomyopathy in hypothyroidism. *Thyroid*, 1995, 5, 277–281. – 2. Bernstein, R., Müller, C., Midtbo, K. és mtsai: Silent myocardial ischemia in hypothyroidism. *Thyroid*, 1995, 5, 443–447. – 3. Braverman, L. E., Eber, O., Langsteger, W.: Heart and thyroid. Blackwell-MZV, 1994. – 4. Brent, G. A.: The molecular basis of thyroid hormone action. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 847–853. – 5. Delange, F., Benker, G., Caron, P. és mtsai: Thyroid volume and urinary iodine in European schoolchildren: standardization of values for assessment of iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinology*, 1997, 136, 180–187. – 6. Fruhwald, F. M., Ramschak-Sczwarzer, S., Pichler, B. és mtsai: Subclinical thyroid disorders in patients with dilated cardiomyopathy. *Cardiology*, 1997, 88, 156–159. – 7. Moruzzi, P., Doria, E., Agostoni, P. G.: Medium-term effectiveness of L-Thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Med.*, 1996, 101, 461–467. – 8. Muller, A., Zuidwijk, M. J., Simonides, W. S. és mtsai: Modulation of SERCA2 expression by thyroid hormone and norepinephrine in cardiocytes: role of contractility. *Am. J. Physiol.*, 1997, 272, H1876–H1885. – 9. Nauman, J., Glinioer, D., Braverman, L. E. és mtsai: The thyroid and iodine. Merck European Thyroid Symposium, Schattauer, Warsaw, 1996. – 10. Orgiazzi, J., Leclere, J.: The thyroid and tissues. Merck European Thyroid Symposium, Schattauer, Strasbourg, 1994. – 11. Polikar, R., Kennedy, B., Maisel, A. és mtsai: Decreased adrenergic sensitivity in patients with hypothyroidism. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 15, 94–98. – 12. Sandell, E. B., Kolthoff, I. M.: Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochemica Acta*, 1937, 1, 9–25. – 13. Schwartz, H. L., Strait, K. A., Oppenheimer, J. H.: Molecular mechanisms of thyroid hormone action. *Clin. Lab. Med.*, 1993, 13, 543–561. – 14. Umpierrez, G. E., Challapalli, S., Patterson, C.: Congestive heart failure due to reversible cardiomyopathy in patients with hyperthyroidism. *Am. J. Med. Sci.*, 1995, 310, 99–102. – 15. Vanderpump, M. P. J., Tunbridge, W. M. G., French, J. M. és mtsai: The development of ischemic heart disease in relation to autoimmune thyroid disease in a 20-year follow-up study of an english community. *Thyroid*, 1996, 6, 155–160. – 16. Wawschinek, O., Eber, O., Putek, W. és mtsai: Bestimmung der Harnjodausscheidung mittels modifizierten Cer-Arsenitmethode. *Berichte der OKGC*, 1985, 8, 13–15.

(Molnár Ildikó dr., Debrecen, Bartók B. u. 2–26. 4043).

Erős, krónikus fájdalmakra:

M-ESLON®

...amit tudnia kell

ERŐS OPIOID

M-ESLON®

+/- nem opioid

+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

gyenge opioid

+/- nem opioid

+/- adjuvánsok

a fájdalom perzisztál vagy fokozódik

nem opioid

+/- adjuvánsok

fájdalom

M-ESLON®
100 mg

10, 30, 60, 100 mg retard kapszula

**Tudja amit
tudnia kell**



Cancer pain relief, WHO Expert Committee,
Genova 1986.

- a megfelelő hatóanyag
- orális alkalmazhatóság
- 24 órás fájdalommentesség
- napi kétszeri adagolás
- individuális dozírozás lehetőség

További információ beszerezhető:



EGIS Gyógyszergyár Rt.
Termék Osztály
tel: 260-2282 fax: 265-2192

A polysomnographia helye a bñlcsóhalál megelőzésében

Kemény János dr., Harmat György dr., Szántó Imre dr., Gál Éva dr., Fekete Ferenc dr.
és Tamás Katalin dr.

Fővárosi Önkormányzat Madarász utcai Csecsemő- és Gyermekkórház, Budapest

(főigazgató főorvos: Harmat György dr.)

Koraszülött és Csecsemőosztály (osztályvezető főorvos: Kemény János dr.)

SIDS Ambulancia (főorvos: Szántó Imre dr.)

A szerzők kiemelik az új elektrofiziológiai vizsgáló rendszer – a polysomnographia – jelentőségét a bñlcsóhalál prevenciójában. A hirtelen csecsemőhalál szindróma (SIDS) a nyugati országokban a leggyakoribb halálok az egy hónap és egy év közötti csecsemőkben (1–2‰!). Magyarországon a bñlcsóhalál incidenciája sokkal kisebb, jóval 1‰ alatti. Az utolsó 5 évben világszerte csökkent a SIDS gyakorisága, főleg a széles körű megelőző kampányoknak köszönhetően (pl. a háton fektetés propagálására kormánykampányok indultak). További sikerek elérése a különösen veszélyeztetett csecsemők megtalálásától remélhető. A bñlcsóhalál biztos oka egyelőre nem ismert, de a fiatal csecsemők légzésszabályozásának zavara (főleg alvás alatt) elismerten az egyik legfontosabb faktor lehet. Az említett új módszer az alvással kapcsolatba hozható centrális, obstruktív és kevert légzésszavarok elemzésére szolgál. Mind szűrésre, mind a veszélyeztetettek kivizsgálására alkalmas. A polysomnographiás vizsgálat során kimutatott apnoehajlam alapján a bñlcsóhalál prevenció komplex módszerei javasoltak, melyeket a szerzők más közleményeikben részletesen kifejtettek.

Kulcsszavak: SIDS, polysomnographia, apnoe, ALTE, alvászavarok

Polysomnography in prevention of cot death. The authors stress the importance of polysomnography – a new electrophysiologic method – in the prevention of SIDS (cot death). SIDS is the most important and frequent cause of infant mortality between 1 and 12 months of age in western countries (nowadays between 1–2‰!). In Hungary the frequency is not so high. In the last few years the incidence declined after the “back to sleep” campaigns, but to reach further success, it is very important to seek the so called “risk” babies. The unique cause of cot death is not yet understood exactly, but some instability in respiration (mostly during the sleep) is one of the accepted principal basic factors. The mentioned new method helps in choosing the SIDS risk infants from the “normal” population, allows to examine their respiratory irregularity or even disorders during the sleep and gives possibility for the prevention of lethal apneas. The authors describe the details of the prevention in case of abnormal polysomnography in their other publications.

Key words: SIDS, polysomnography, apnea, ALTE, sleep disorders

A 60-as, 70-es évektől az akadémiai kutatások, az epidemiológiai, valamint esetleíró klinikai módszerek mellett szükségessé vált a hirtelen – váratlan – csecsemőhalált okozó légzésszavar *élettanának vizsgáló és kísérleti eszközrendszerének* megteremtése is (2–4, 22, 23). A széles körben terjedő – sikeres – bñlcsóhalál prevenció programok megkívánták egy olyan módszer alkalmazását, amely alkalmas az anamnézis alapján veszélyeztetettnek tekinthető csecsemők szűrésére, kivizsgálására, de lehetőséget nyújt az egyes klinikai szituációk modellezésére is (7, 11–13).

A bñlcsóhalál gyakorisága miatt indított „kampányok” számos országban 1‰ körülire redukálták a

SIDS incidenciáját. Magyarországon a hirtelen csecsemőhalál előfordulása 1‰ alatti (28), de ez nem ment fel bennünket a további csökkentésre irányuló erőfeszítések felelőssége alól (11, 20, 26, 27, 28).

A bñlcsóhalál megelőzése érdekében célzott programot indítottunk 1993-ban a Madarász utcai Kórházban. E tevékenységünk első eredményeit a Magyar Gyermekorvosok Társasága 1996. évi Nagygyűlésén tettük közzé (26).

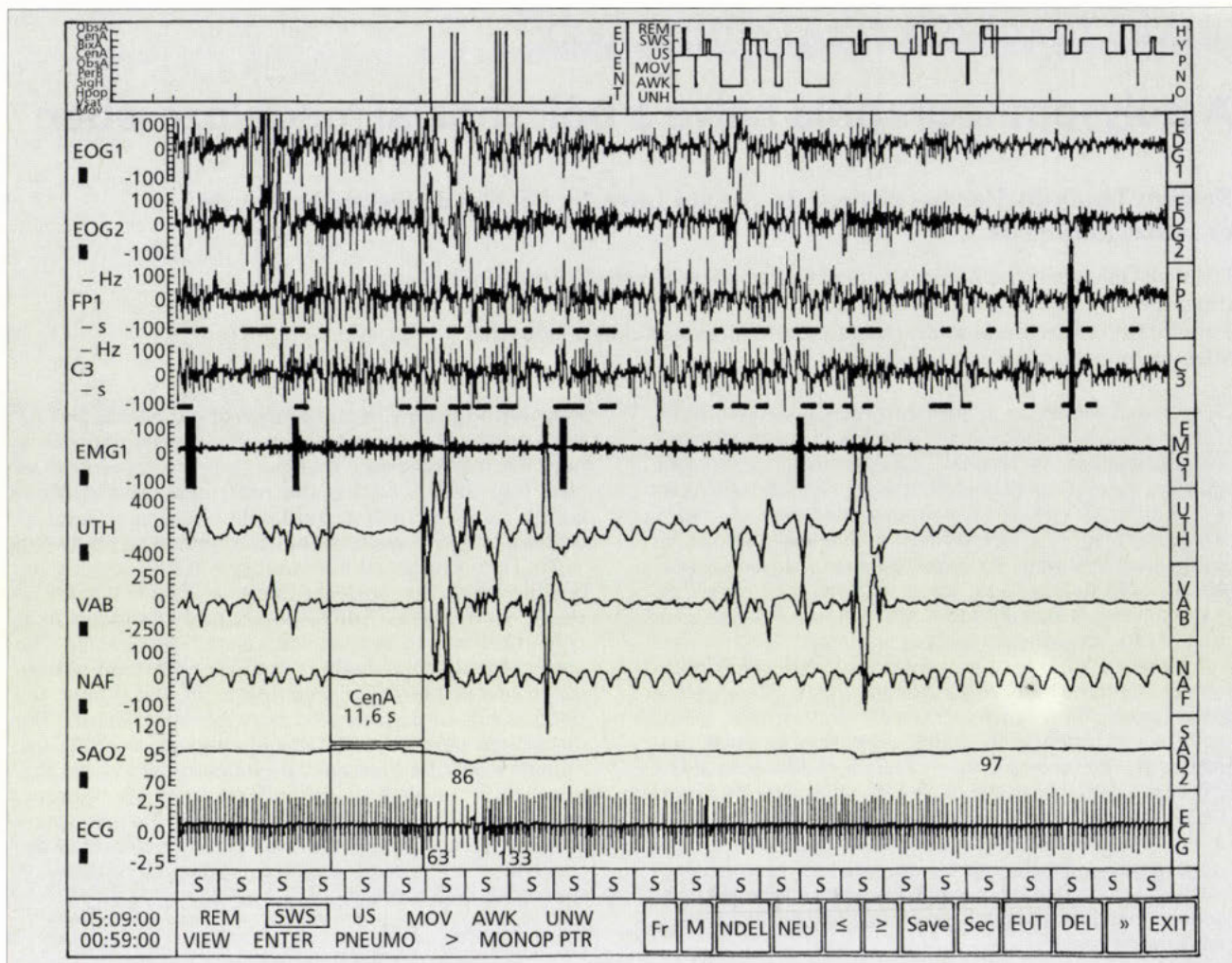
A hirtelen csecsemőhalál megelőzésében – a minden csecsemő gondozására vonatkozó életvezetési tanácsadás mellett – kiemelt fontosságot tulajdonítunk a különösen veszélyeztetett csecsemők szűlei felvilágosításának és reszuszcitációs oktatásának (26, 27).

A polysomnographia alkalmas a vizsgált személy élet-tani paramétereinek folyamatos ellenőrzésére érzékelőkkel, elektródákkal és a kapott adatok tárolása alapján automatikus, komputerizált elemzésre is képes. (A rendszer „szofisztikáltsága” ellenére personalis, „kézi” kiértékelésre is alkalmas, 26.)

A módszer – sok kórkép vizsgálata mellett – megfelelőnek mutatkozott a SIDS okaként elsősorban gyanúba vett – különböző típusú apnoékkal járó – légzésszavarok elemzésére is (1–4, 6, 9–11, 18, 19, 26, 29).

* A Magyar Gyermekorvosok Társasága 1997. november 29-i tudományos ülésén elhangzott előadás alapján

Rövidítések: ALTE = életet közvetlenül veszélyeztető rohamszerű esemény (átmeneti légzés-, keringésszavar, esetleg tónus- és tudatzavarral); GOR = gastrooesophagealis reflux; Near miss SIDS = „majdnem” hirtelen halál szindróma; OSA-OSAS = obstruktív alvási apnoe, ill. obstruktív alvási apnoe szindróma; REM = gyors szemmozgású alvásfázis (electrooculographia – EOG-vizsgálat jelzi), „paradox alvás”; NonREM = az alvás REM fázison kívüli fázisai (4 fázisra osztják); SIDS = hirtelen (váratlan) csecsemőhalál – a „bñlcsóhalál”; UARS = fokozott felső légúti légellenállás szindróma (anatómiai v. funkcionális okból)



1. ábra: Centrális apnoét mutató regisztrátum (non REM)

Esetismertetés

1. eset: A L. leánysecsemő 40. gestációs hétre, 3000 g súllyal született. A szűken vett perinatalis időszak zavartalan volt. Élete 2. hetében alvás közben ismételt légzéskimaradást észleltek. Kivizsgálásra vették fel 1 hónapos korban. Felvételnél jól fejlett (3800 g), átl. állapota jó. Belső és neurológiai eltérés nem észlelhető. Részletes laboratóriumi, rtg, UH, kardiológiai, neurológiai vizsgálatok során légzésszavarral járó betegséget nem mutattunk ki.

Az éjjeli polysomnographiás felvétel a 8 órás megfigyelés alatt 2 ízben 13 másodpercet meghaladó centrális apnoét mutatott (1. ábra). A szülők felvilágosítása, otthoni légzésmegfigyelő monitorral való ellátása mellett gondozásba vettük és ellenőrzéséről intézkedtünk.

2. eset: S. F. leánysecsemő a 35. gestációs hétre, 2150 g súllyal született. Újszülöttkorban icterus, adaptációs zavar miatt kezelték. A kardiológiai ultrahangvizsgálat aorta ascendens tárgulatot mutatott. A perinatalis időszak után a – hemodinamikailag jelentéktelen – vitium mellett jól fejlődött. 2 hónapos korban éjszakánként többször észleltek szabálytalan légvételt, néhány rövidebb légzéskimaradás is előfordult.

Kivizsgálásra vették fel 3 hónapos korában. Felvételnél jól fejlett (5750 g), jó állapotú. Belső és neurológiai eltérés nem volt észlelhető.

Részletes laboratóriumi, rtg, UH, kardiológiai, neurológiai, szemfenék stb. vizsgálatok légzésszavart magyarázó betegséget nem igazoltak. Az éjjeli polysomnographiás felvétel kissé szabálytalan légzésszintust, valamint néhány rövidebb ideig

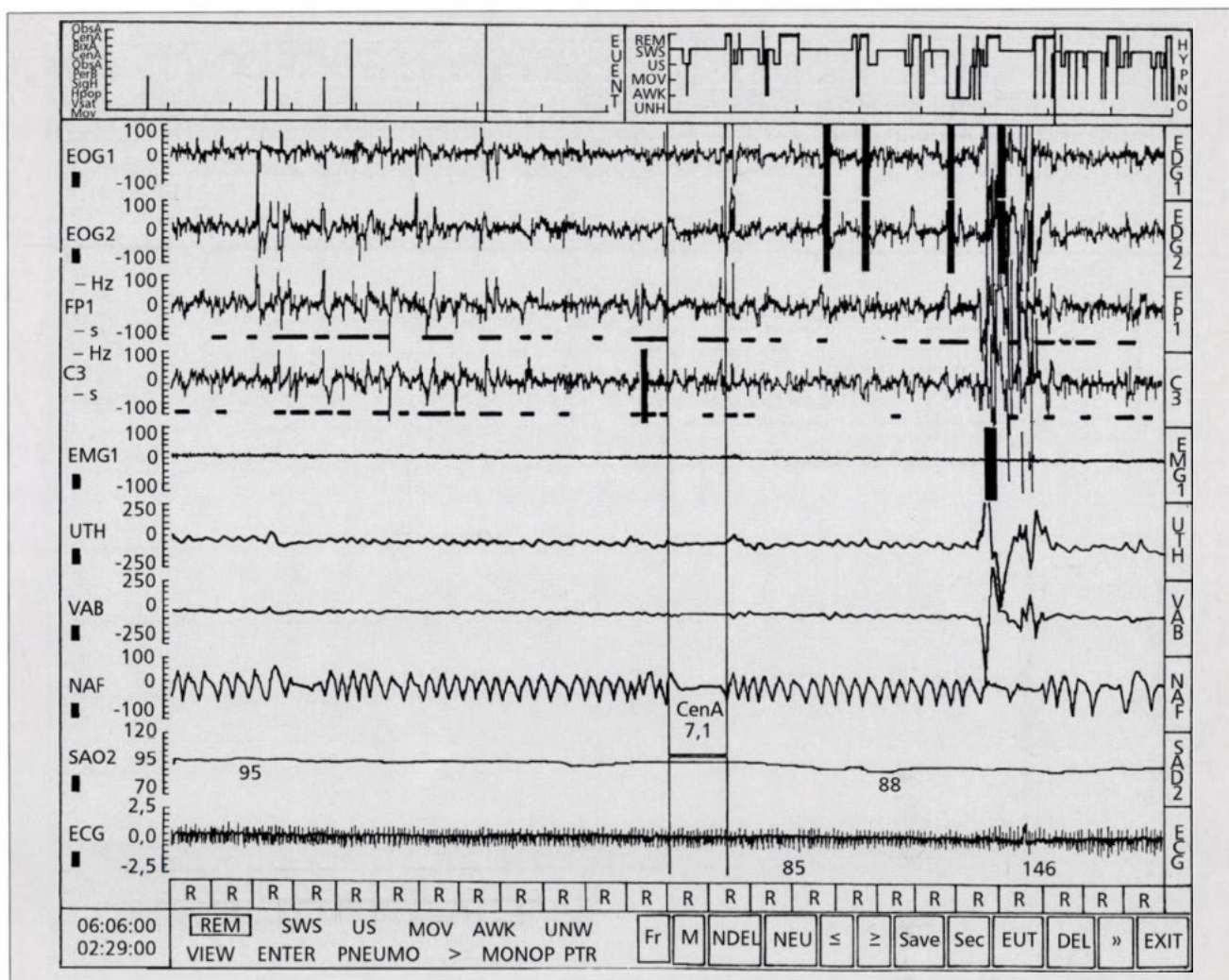
tartó centrális apnoe mellett egy-egy, 7 secumot meghaladó obstruktív légzéskimaradást is kimutatott (2. ábra). Gondozásba vétel, monitor ellátás, reszuscitációs oktatás mellett ellenőrzéséről gondoskodtunk.

3. eset: L. F. leánysecsemő 7,5 óra, 1940 g súllyal sectio cesareával született. 2 hónapos korig zavartalanul fejlődött. Ekkor időnként „fejrángatást” észleltek, sírásnál alkalmanként szabálytalan légvételt is előfordult. ALTE lehetősége miatt küldték vizsgálatra 3 hónapos korában. Felvételnél jól fejlett (5300 g), jó általános állapotú. A részletes kivizsgálás a fenti esetek szerint történt, de neurológus ez esetben EEG vizsgálatot is indokált. Az EEG convulsiv betegségre utaló eltérést nem igazolt.

A polysomnographiás felvétel időnként irregularis légzést mutatott, emellett 2 ízben jelzett 4–5 sec közötti (határérték!) obstruktív apnoét (3. ábra). A vizsgálat alapján életvezetési tanácsokkal ellátva, ellenőrzés biztosításával adtuk haza. Otthoni légzésmonitorozást nem tartottunk indokoltnak.

Megbeszélés

Közismert, hogy a bölcsőhalált kiváltó légzésszavar messze leggyakrabban alvás alatt jelentkezik. A 70-es évektől felgyorsult alvászavarok kutatásai (7, 14, 15, 18, 19, 29) sikerrel biztatnak az alvás és a légzésszabályozás közötti összefüggések megismerésére a polysomnographiás laboratóriumok tapasztalatai szerint (13, 14, 29).



2. ábra: Centrális apnoét mutató regisztrátum (REM)

Tulajdonképpen *komplett* polysomnographiának csak olyan eszközrendszerrel történt vizsgálat tekinthető, ami képes az esetleg jelentkező különféle légzésszavarok alvásfázisok szerinti differenciálására is. Fontos ugyanis a REM, nonREM és az ébrenlét, illetve az ébredési szakaszok megfigyelése is a légzésszabályozás zavaraival kapcsolatban (15,29).

ALTE-n átesettek, valamint későbbi SIDS áldozatok megfigyelésekor eltéréseket találtak a REM és nonREM fázisok időtartamában és egymáshoz viszonyított arányaiban. Az alvásfázisok minőségi és mennyiségi meghatározása és a normál limitekhez való viszonyítása elengedhetetlen a vizsgálat értékeléséhez. A nonREM fázisban előforduló apnoe súlyosabban értékelendő. (1, 12–14, 18, 29).

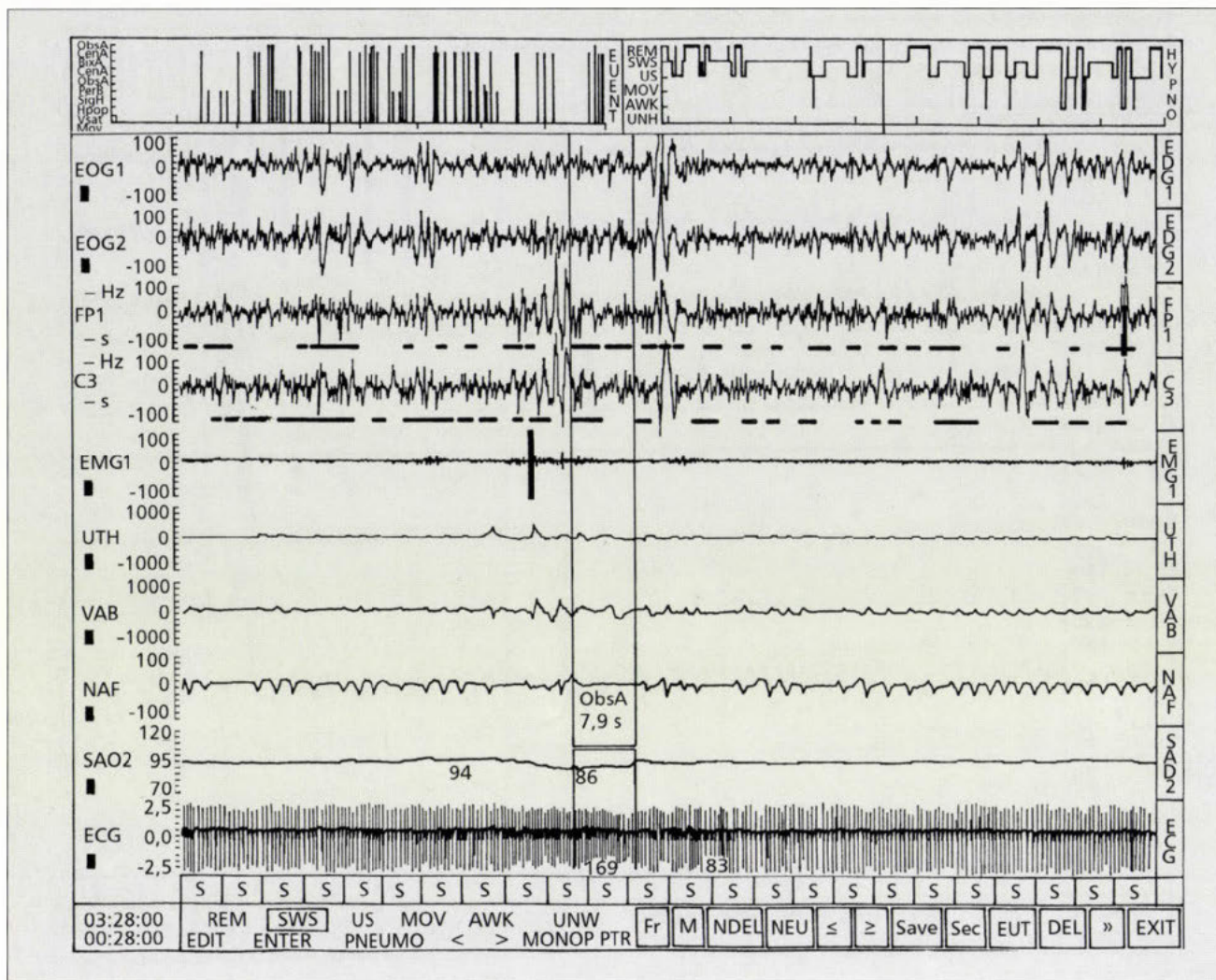
Az *American Thoracic Society* szerint (1) az alvás során bekövetkező légzésszabályozási különbségek jelentősek lehetnek nemcsak légúti betegségben szenvedő, de egészségesnek tűnő gyermekekben is. A „bölcsőhalál” szempontjából ezt több vizsgálat is alátámasztotta. *Steinschneider* (25) ALTE-n átesett gyermekek polysomnographiás vizsgálatával bizonyította, hogy ezeknél az egyébként egészségesnek mutató csecsemőknél hosszú alvási apnoék voltak, majd a vizsgáltak közül 2

csecsemő SIDS-ben meghalt (később a vizsgált családban csecsemőgyilkosság gyanúja merült fel, 21). *McNamara és mtsa* 1996-ban további adatokkal támasztotta alá az alvásfázisok és a légzésszabályozásban bekövetkező zavarok lehetséges kapcsolatát (18).

Az alvás során szimultán regisztrálható élettani változókat az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat: Az alvás során szimultán vizsgálható paraméterek

Mellkasi légzőmozgás
Hasi légzőmozgás
Orr-légáramlás
Oxigén szaturáció
Pulzusgörbe
EKG
Transcutan pO ₂ , pCO ₂
gége mikrofon
phonocardiographia
EEG
EMG
EOG
Thermometria
Oesophagus pH, ill. manometria
videofelvétel
mozgásérzékelés



3. ábra: Obstruktív légzéskimaradás (non REM)

A vizsgált személy viselkedése, mozgása videorendszerral követhető. A rendszer egyébként alkalmas veszélyhelyzetben alarm funkciók ellátására is, ennek ellenére a vizsgálat teljessége gyakorlott személyzet jelenlétét is igényli (reszuscitációs feltételek biztosításával együtt!).

A polygraphia a 2. táblázatban felsorolt kórállapotok diagnosztikához nyújthat segítséget.

2. táblázat: A polysomnographia felhasználási lehetőségei

SIDS szűrés, ill. kivizsgálás
 Újszülöttkori periodikus légzés
 Koraszülött apnoe szindróma
 Perinatalis eredetű légzéscsökkentések
 GOR-al kapcsolatos vegetatív reakciók
 Alvászavarok
 Convulsiók differenciálása (az alvás függvényében)
 OSA(S) és UARS
 Affektív légzéscsökkentések és syncopék
 Ritmuszavarok

A polysomnographias vizsgálati rendszer bizonyos esetekben a hosszú kórházi megfigyelést is helyettesítheti. Általában éjszakai regisztrálást javasolnak. Az amerikai, a kanadai ajánlások (1, 3) és az osztrák (12, 16) és saját tapasztalatok alapján is osztályunkon a délelőtti komplex kivizsgálás (gyermekgyógyászati, laboratóriumi, rtg, UH, neurológiai, EKG, kardiológiai, sz. e laryngoscopia stb.) után szintén 6–8 órás éjjeli felvételeket készítettünk, főleg a SIDS-, ill. ALTE-szerű események tisztázására. Affektív apnoe kisdedek inkább nappal vizsgálhatók.

Egy 24 órás kórházi bentlét rendszerint elegendő a részletes kivizsgálásra, ami komoly pszichológiai, társadalmi és nem elhanyagolható anyagi előnnyel jár!

A komplex, sokcsatornás felszereléssel jól vizsgálható a testhelyzettel, hason, ill. háton fekvéssel kapcsolatos légzési különbség, ill. esetleges légzéscsökkentés (13, 18, 23, 24).

A légzőközpont éretlensége, ill. működési zavarai következtében fellépő rövidebb légzéscsökkentések látogatlag egészséges csecsemőkön és gyermekeken is kimu-

tathatók – sokszor mindenféle élettani következmény nélkül. A polygraphiás vizsgálatnál ilyenkor rövid ideig sem légzőmozgás, sem levegőáramlás nem mutatható ki. E – centrális típusú – apnoék többnyire nem haladják meg a 15 mp-et. Ennél hosszabb légzésszünetek általában már pulzusgyérüléssel, deszturációval, ill. viszonylagos hypoxiával járnak (6, 10, 11).

A polysomnographia igen jól beválik az obstruktív légzésszavarok elkülönítésére az előbbiektől (6, 19). A légutak anatómiai, ill. funkcionális szűkületei esetén intenzív légzőmozgások ellenére levegőáramlás nem regisztrálható. E jelenséget nevezik obstruktív apnoénak (6, 19). Mindkét típusú légzésszünet szerepelhet a SIDS patogenezisében (26).

A módszer alkalmazható a kevert formák („mixed apnoes”) kimutatására is (egyébként a különböző apnoe formák egymás kialakulását is elősegíthetik és kombinálódhatnak) (8, 9, 22, 23).

A légzési paramétereken kívül a keringés jellemzőinek az alvás fázisaival való összefüggéseit is figyelemmel kísérhetjük. Az arrhythmiai, sinus bradycardiák társulása a légzésszavarokkal a komplex szabályozás rendelkezésére utalhat.

Az oxigén szaturáció >4%-os esése – nyugodt alvás alatt – kórosnak tekintendő, ha ennek gyakorisága meghaladja az óránkénti három alkalmat, vagy a szívfrekvencia 25%-os változásával jár (12, 16).

A „Steyer” modell kimunkáló grazi munkacsoport Kurz és Kerbl vezetésével (12, 16, 17) éveken át végzett több ezer polysomnographiás vizsgálat tapasztalatai alapján a 3. táblázatban szereplő következő értékeket tartja kórosnak.

3. táblázat: Kóros értékek csecsemőkorban

„Átlagos légzési esés” percnként 7 másodpercet meghaladó légzésszünet (centrális és „mixed” apnoe együttesen)
Periodikus légzés: az egész mérési időszak alatt 20%-ot meghaladó értékben
Centrális apnoe: >12 másodperc
Obstruktív apnoe: >5 másodperc
Bradycardia >25% csökkenés, ill. 80/min alatti frekvencia
Oxigéntelítettség csökkenése; nyugodt alvás alatt az eredetileg mért érték több mint 15%-ot elérő esése

Eddigi tapasztalataink alapján munka-standardnak egyelőre magunk is ezen értékeket tekintjük elfogadhatónak. Célunk egyébként a normál újszülött- és csecsemő-standardok felmérése is.

A kiértékelés során az alvásfázisokkal összefüggésben elemezzük a légzőmozgásokat, sóhajtó – mély légvétet („sigh”), a légzés ritmusát, esetleges periodicitást vagy szabálytalanságokat, valamint a különböző típusú légzéskimaradásokat.

A különböző alvási értékekből összegzendő az össz alvási idő, az alvás mélysége, az alvásfázisok megoszlása az össz alvásidő százalékában, az ébredések száma, a testhelyzetek és az alváskor, ill. ébredéskor megfigyelhető viselkedési jellemzők.

Érdekesség: az „Internationale Classification of Sleep Disorders” a különféle alvászavarok több mint 80-féle típusát tartja számon (1, 3, 15, 29).

4. táblázat: A polysomnographia indikációi (a bölcsőhalál prevenciójában)

SIDS a családban
Terhelő anamnézis
Előzetes légzésszavar
Tisztázatlan eredetű cyanosis
Vegetatív zavarok (pl. fokozott izzadákonyság, alváskor sápadtság stb.)
ALTE
Kóros GOR
Pozitív SIDS „score”
Légzésszavarral járó betegségek
Szülői aggodalom

Az ébredési reakciókat is regisztrálni kell, mert ez fontos következménye lehet az alvás alatti abnormális légzési eseménynek. Az ébredés zavara légúti obstrukciót, hipoventilációt, vagy hypoxaemiát követően felveti a gyermek respirációs védekező mechanizmusainak sérülését és ezért kórosnak tekintendő.

Minden polysomnographiás görbét egyedileg kell értékelni és külön elemezni az esetleges műtermékek szempontjából is.

Polysomnographiás vizsgálatot indikálunk az említett grazi munkacsoport (12, 16, 17) ajánlása alapján a 4. táblázatban felsorolt esetekben.

Bár a polygraphiás vizsgálatok jelentős segítséget nyújthatnak a légzésszavarok analízisében, egymagában a módszer a bölcsőhalál, de egyéb komplex keringési-légzési zavarok pontos etiológiai diagnózisára, vagy különösen megelőzésére nem elégséges. A zavar helyét ugyanakkor jelezheti. Későbbi SIDS bekövetkeztére az anamnézis, a megfigyelés és a klinikai vizsgálatok nélkül önmagában nem kórjelző (16, 26).

A komputeres kiértékelésű polysomnographia azonban – akárcsak néhány órás felvétel alapján is – az obstruktív alvási apnoe (OSA) diagnózisában bizonyító erejű és a kezelésére alkalmazható terápia eredményességének megítélésére is alkalmas (2, 15, 19, 29). A csecsemő-kisdedkori obstruktív alvási apnoe az esetek 3–5%-ában felnőttkori OSA(S)-ba mehet át (5), ez azonban más következményekkel is járó kórkép (15, 29).

A polysomnographia igen hasznosan egészíti ki a – vegetatív reakciókkal, légzésszavarral kísért – patológiás GOR kivizsgálását. A szakirodalom a kóros GOR szerepét kiemelkedőnek tartja ALTE rohamok kiváltásában, de SIDS előidézésében is (4, 6, 9–11, 16, 18, 26).

Figyelembe kell venni, hogy a vizsgálat nem „természetes” körülmények, hanem mesterséges, elektródákkal felszerelt állapotban történik. Ezért is törekszünk a csecsemőt az anyával együtt felvéve quasi „otthoni” körülmények biztosítására. Általában a szokásos egy éjszakai („overnight”) vizsgálati periódus elegendő – az irodalom és saját polysomnographiás tapasztalataink szerint – az apnoehajlam jelzésére.

Az ilyenkor szükséges teendőket más helyen részleteztük (11, 26, 27).

IRODALOM: 1. American Thoracic Society: Standards and indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1996, 153, 866–878. – 2. Gaultier, C.: Obstructive sleep apnoea syndrome in infants and children: established facts and unsettled issues. Thorax, 1995, 50,

1204–1210. – 3. George, F. P. C.: Standards for polysomnography in Canada. Can. Med. Assoc. J., 1996, 155, 1673–1678. – 4. Grylack, J. L., Williams, A. D.: Apparent Life-threatening Events in Presumed Healthy Neonates During the First Three Days of Life. Pediatrics, 1996, 97, 349–351. – 5. Guilleminault, C.: Pediatric Pulmonal. 1987, 3, 429. – 6. Guilleminault, C., Pelayo, R., Leger, D. és mtsai: Recognition of Sleep-disordered Breathing in Childre Pediatrics, 1996, 98, 871–882. – 7. Haldsz, P.: Alvás és alvászavarok. Medicina, Budapest 1982. – 8. Jorch, G.: Plötzlicher Kindstod. Monatsschr. Kinderheilkd. 1994, 142, 137–147. – 9. Kahn, A., Blum, D., Montauk, L.: Polysomnographic studies and home monitoring of siblings of SIDS victims and of infants with no family history of sudden infant death. Eur. J. Pediatr., 1986, 145, 351–356. – 10. Kahn, A., Rebuffat, E., Sottiaux, M.: Clinical problems in relation to apparent life threatening events in infants. Annales Nestlé, 1992, 50, 74–80. – 11. Kemény J.: 10 kérdés a bñlcsñhalálról. Praxis, 1995, 39–41. – 12. Kerbl, R., Kurtz, R., Reiter, F. és mtsai: SIDS-Prävention in der Steiermark. Das Grazer Modell. Padiatrie Pathologie, 1994, 29, 129–136. – 13. Kirjavainen, T., Cooper, D., Polo, O. és mtsai: Respiratory and body movements as indicators of sleep stage and wakefulness in infants and young children. J. Sleep Res., 1996, 5, 186–194. – 14. Köves P.: A háziorvos szerepe az obstruktív alvási apnoe korszerű diagnosztikájában és kezelésében. Háziorvosi Továbbképző Szle., 1996, 1, 119–122. – 15. Köves P. (szerk.): Alvási obstruktív apnoe. Springer, Budapest, 1997. – 16. Kurz, R.: A hirtelen csecsemñhalál. Gyermekgyógyászat. 1993, 2, 75–81. – 17. Kurz, R., Sterniste, W., Haidmayer, R. és mtsai:

Bericht vom 3. Österreichischen SIDS-Konsensus-Gesprach. Pädiatrie Pathologie, 1996, 31, 197–199. – 18. McNamara, F., Sullivan, C. E.: Sleep-Disordered Breathing and Its Effects on Sleep in Infants Sleep, 1996, 19, 4–12. – 19. Owen, G., Canter, R., Maw, R.: Screening for obstructive sleep apnoea in children. Int. J. Pediatric Otorhinolaryngol., 1995, 32 (Suppl), 567–569. – 20. Orosz Á., Boján F.: A hirtelen csecsemñhalál epidemiológiája és a megelőzés kérdése. Népegészségügy, 1992, 72, 7–10. – 21. Poets, C. F.: Apnoen bei Frühgeborenen. Monatsschr. Kinderheilkd., 1993, 141, 558–566. – 22. Pinholster, G.: SIDS paper triggers a murder charge. Science, 1994, 264, 197–198. – 23. Schlütter, B., Buschatz, D., Trowitzsch, E.: Polygraphische Schlafuntersuchungen vor und nach einem offensichtlich lebensbedrohlichen Ereignis (ALTE). Monatsschr. Kinderheilkd., 1996, 144, 613–619. – 24. Skadberg, B. T., Markestad, T.: Behavior and physiological responses during prone and supine sleep in early infancy. Arch. Dis. Child., 1997, 76, 320–324. – 25. Steinsneider, A.: Prolonged apnoe and the sudden infant death syndrome. Clinical and laboratory investigations. Pediatrics, 1972, 50, 646–654. – 26. Szántó I., Kemény J., Fekete F. és mtsai: Bñlcsñhalál prevenció (elsñ lépések). Gyermekgyógyászat, 1997, 658–665. – 27. Szántó I., Szegeczky, D.: Bñlcsñhalál? Adju-tor Kiadó, 1995. – 28. Schuler D., Barkó É.: A csecsemñkori hirtelen csecsemñhalál gyakoriságának változása Magyarországon. Gyermekgyógyászat, 1997, 650–657. – 29. Várdi Visy K.: Lég-zészavarok alvás alatt. Medicina, Budapest, 1996.

(Kemény János dr., Budapest, Pf. 197. 1550)

Azért vagyunk itt, hogy adjunk az életnek, amit tudunk és nem azért, hogy kapjunk tñle.

William Osler



*Teljes körű
pénzügyi
és befektetési
tanácsadás,
értékpapír-
kereskedelem*

1052 Budapest V. ker., Aranykéz u. 3., 1. em. 1.
Telefon/fax: 318-5518

Kórházak, egészségügyi intézmények,
tudományos társaságok

**szakmai programjait,
valamint egészségüggyel,
orvostudománnyal kapcsolatos
pályázatok, ösztöndíjak
felhívásait 15 sor terjedelemtől
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak
térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.

Pacemaker szindróma pacemaker nélkül

Földesi Csaba dr., Hegedűs Zoltán dr.¹, Simon Judit dr., Pap Ilona dr. és Rudas László dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, AITI Belgyógyászati Intenzív Osztály (vezető: Méray Judit dr.)
Szívsebészeti Önálló Osztály (vezető: Szécsi János dr.)¹

Az arrhythmia keringési következményei nem mindig nyilvánvalóak, s a tüneteket gyakran csak az egyéb hemodinamikai tényezőkkel összefüggésben tudjuk értelmezni. Az ismertetésre kerülő esetben bal kamra hypertrophia mellett jelentkező pitvar-kamrai disszinkronitás (junctionalis ritmus) vezetett klinikailag súlyos keringési elégtelenséghez. A szerzők hemodinamikai vizsgálattal demonstrálták az analógiát a spontán pitvar-kamrai disszinkronitás és a pacemaker szindróma között. Végleges megoldásként pitvari bázisú (bifocalis) pacemakert ültettek be.

Kulcsszavak: pacemaker szindróma

Pacemaker syndrome without pacemaker. Circulatory consequences of cardiac arrhythmias are not always evident. Proper interpretation of the clinical symptoms in certain cases requires assessment of the patients' other hemodynamic characteristics. The authors present the case of a patient with left ventricular hypertrophy, who developed severe circulatory failure at the time of atrioventricular dyssynchrony in association with junctional rhythm. Analogy between the circulatory consequences of the junctional rhythm and ventricular pacing was documented by hemodynamic measurements. The patient was subsequently treated by implanting an atrioventricular pacemaker.

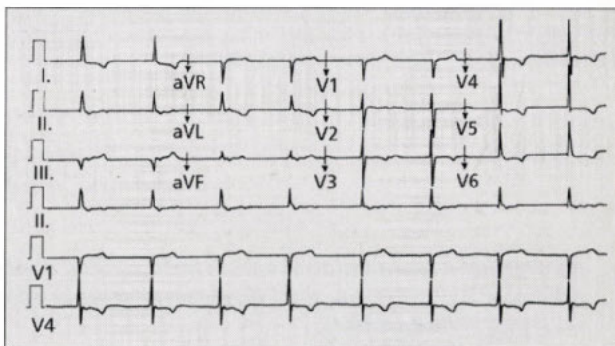
Key words: pacemaker syndrome

Egyes arrhythmia formák, mint bizonyos malignus kamrai ritmuszavarok, mindannyiunk számára evidens módon veszélyeztetik betegünk életét, megszüntetésükre tett erőfeszítésünk azonnali, szinte reflexszerű. Más esetekben az arrhythmia keringési következményeit nagymértékben meghatározza a beteg keringési rendszerének állapota, volumen státusa, társbetegségei. Jól tudjuk, hogy a körülményektől függően az egyébként „jóindulatú” ritmuszavarok is hemodinamikai instabilitáshoz vezethetnek. Tevékenységünk nagyon gyakran a „normofrekvencia” elérésére irányul, s valóban a tachy- vagy bradycardia megszüntetése gyakran önmagában a keringés stabilizálódásához vezet. Ritkán realizáljuk, hogy a pitvar-kamrai szinkronitás és a kamrai kontrakció szekvenciája ugyancsak meghatározó szerepet játszanak. A „normofrekvenciát” biztosító kamrai pacemaker e két utóbbi komponenst kedvezőtlenül befolyásolja, s esetenként klinikailag is jelentős tünetekhez; pacemaker szindrómához vezet (1, 3, 6). Az ismertetésre kerülő esetben hasonlóan súlyos klinikai tüneteket észleltünk spontán jelentkező arrhythmia idején.

Esetismertetés

A 71 esztendősnő beteg kórelőzménye jól ismert volt számunkra. Évtizedek óta kezelés alatt állt krónikus pyelonephritis, azotaemia és nehezen kontrollálható hypertensio miatt. Perifériás érbetegségét ugyancsak régóta ismertük, 1972-ben aorto-bifemorális bypass műtétben részesült. Palpitáció, eszméletvesztés, megszüdüléssel járó rosszullétek távolabbi anamnézisében nem szerepeltek. 1996 szeptemberében hirtelen jelentkező gyengeség, rossz közérzet s bizonytalan mellkas i

dyscomfort érzés miatt szállították belgyógyászati ambulanciára. Itt 50/perc körüli egyenletes bradycardiát és 50 Hgmm-t alig meghaladó systolés vérnyomást észleltek. Az intenzív osztályra érkezve EKG felvétele 48/perc frekvenciájú junctionalis ritmust mutatott, akut myocardialis infarctust bizonyító jeleket nem láttunk (1. ábra). A laboratóriumi értékek sem utaltak infarctusra, adataiból mérsékelt anaemiát (Htk 34%, hb 114 g/l) és káros vesefunkciót (UN = 17,8 mM/l; kreatinin = 281 µM/l; K = 6,6 maeq/l) emeljük ki. Az echokardiográfia nem igazolt szegmentális falmozgászavart. Az interventricularis septum 15 mm, a bal kamra hátsó fala 14 mm volt. A bal kamrai végdiasztolés volumen 61 ml, a végsystolés volumen 16 ml, az ejectió fractio 73% volt.

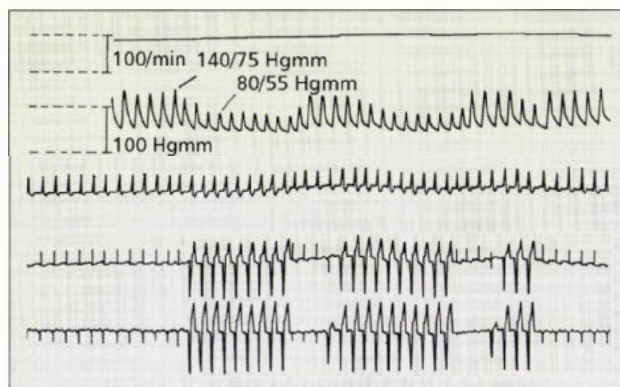


1. ábra: 12 elvezetéses EKG, melyet a beteg felvételekor rögzítettünk (48/min junctionalis ritmus). A retrográd P hullámok csaknem minden elvezetésben jól felismerhetők

A felvételt követő két nap során dobutamin infúzió mellett a junctionalis ritmus frekvenciája 70/perc fölé emelkedett, majd ideiglenes kamrai pacemaker stimulációval 80–90/perc

frekvenciát biztosítottunk. Bár betegünk fekvő testhelyzetben szubjektíve hamar panaszmentessé vált, systolés vérnyomás értéke a „normofrekvenca” ellenére a számára szokotlan 100–110 Hgmm-es tartományban maradt. Észlelésének harmadik napján átmeneti pitvarfibrillációt követően, melynek során systolés vérnyomás értéke 130–170 Hgmm közötti volt, a sinus rythmus helyreállt. Systolés vérnyomása ezzel egy időben normalizálódott, s rövidesen 170–220 Hgmm körüli értékeket is mértünk, s újraindítottuk antihypertensív terápiáját. A bevezetett terápia hatására systolés tensiója 150 Hgmm körül stabilizálódott.

Intenzív osztályról történt kibocsátását követően két héttel belgyógyászati osztályról kérték ismételt átvételét 25/perc frekvenciájú, széles QRS morfológiájú bradycardia, shockos állapot miatt. A sinus rythmus osztályunkon ezúttal gyorsan helyreállt, s állapota ismét stabilizálódott. A további kezelés megtervezéséhez noninvazív hemodinamikai vizsgálattal egybekötött ideiglenes pacelést végeztünk. A vérnyomást Finapres 2300 monitorral folyamatosan rögzítettük (4, 5), s a sinus rythmust a jobb pitvar, illetve a jobb kamra felől stimulálva „felülvezértük” (2. ábra). Az eredmények birtokában bifocalis pacemaker- (Telectronics Quadra 9221) beültetést végeztünk. A továbbiakban dominálónan sinus ritmust észleltük. Hemodinamikai instabilitást a továbbiakban nem észleltünk, azonban a beteg krónikus húgyúti fertőzőjének fellobbanása egy hónappal a pacemaker beültetést követően halálos kimenetelű apostematosus pyelonephritishez vezetett.



2. ábra: Folyamatos regisztrátum a sinus rhythmussal közel azonos frekvenciájú kamrai pacemaker vezérlés idején. A felső panel a pulzusszámot (tachogramot), a második panel a noninvazív úton regisztrált arteriális vérnyomást, a három alsó sor pedig a standard I., II., III. EKG-elvezetést mutatja be. A tachogram jól mutatja, hogy a sinusritmus-pacemaker váltások idején a pulzusszám csak minimális mértékben változott, szemben a jelentős vérnyomásváltozásokkal

Megbeszélés

A jól szinkronizált pitvari kontrakció a verőterfogatot 15–30%-kal növelheti. Ez a pitvari „booster funkció” különösen fontos diastolés dysfunctio esetén. Az ismertetett esetben a hypertrophiás kamra teremtette meg azt a hemodinamikai hátteret, melyben létfontosságúvá vált a pitvari szinkronitás. Az első észleléskor regisztrált junctionalis ritmus, a retrográd irányba vezető P hullámokkal, megteremthette a feltételt a pitvarok és a kamrák szimultán kontrakciójához. Ez a helyzet azonos a pacemaker szindróma mechanizmusával (1, 3, 6). Egyes feltételezések szerint a „túlfeszülő” pitvarokból kiinduló kóros reflexek is hozzájárulnak a pacemaker szindrómához (2). Az általunk ismertetett esetben a kamrai pacelés idején rögzített vérnyomásgörbe e feltételezés ellen szól. Itt a systolés vérnyomás a pitvari működés véletlenszerű szinkronizálódásától függően ütésről ütésre nagy amplitúdóval fluktuál. E gyors változásokat nem közvetítheti a vasomotor tónus ingadozása, nyilvánvaló, hogy adott esetben a reflex mechanizmus nem játszott döntő szerepet.

A pitvari szinkronitás jelentőségére esetünkben a befolyásolhatatlan hypotensio hívta fel a figyelmet. Kevésbé látványos klinikai tünetekkel az ismertetett beteg a hazai „sick sinus szindrómások” döntő többségéhez hasonlóan valószínűleg kamrai pacemakert kapott volna. Kérdéses, hogy e betegcsoportban a kamrai pacemaker vajon hány betegben okoz panaszokat, az életminőség, sőt talán az életkilátások romlását? Az arrhythmiai kezelésében túl kell lépni régi reflexeinken; a „normofrekvenca” nem öncél.

IRODALOM: 1. Ausubel, K., Furman, S.: The pacemaker syndrome. Ann. Intern. Med., 1985, 103, 420–429. – 2. Erlebacher, J. A., Danner, R. L., Stelzer, P. E.: Hypotension with ventricular pacing: An atrial vasodepressor reflex in human beings. J. Am. Coll. Cardiol., 1984, 4, 550–555. – 3. Furman, S.: Pacemaker syndrome. PACE, 1994, 17, 1–5. – 4. Kardos A., Rudas L., Simon J. és mtsai: Új, noninvazív vérnyomásmérő jelentősége a neurokardiológiai vizsgálatokban. Lege Artis Medicinae, 1995, 5, 2–10. – 5. Simon J., Rudas L.: Folyamatos noninvazív vérnyomásmérő hitelesítése szívsebészeti betegekben. Cardiol. Hung., 1994, 2, 53–57. – 6. Szabados S., Kardos A., Simon J. és mtsai: Folyamatos noninvazív vérnyomásmérés a pacemaker szindróma diagnosztikájában. Orv. Hetil., 1994, 135, 1255–1258.

(Földesi Csaba dr., Szeged, Korányi fasor 7. 6720)

Az átmenet a tapasztalattól annak megítéléséig, a megfigyeléstől annak alkalmazásáig olyannyira veszélyes, mint áthaladni egy szoroson, ahol az emberre saját belső ellenségei leselkednek: a képzelet, a türelmetlenség, előítélet, merevség és önelégültség.

Goethe

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

Optimalis vitamin és ásványi anyag bevitelére, a terhességi
kockázatok csökkentésére,
A és D vitamin túladagolás
veszélyének elkerülésére

AJÁNLOTT már a család-
tervezés időszakában, a kívánt
terhességet megelőzően
legalább egy hónapon át

KIEMELT JELENTŐSÉGŰ
a terhesség első
trimeszterében

ELŐNYÖS a terhesség
egész időtartama
és a szoptatás alatt

Vény nélkül kapható
a gyógyszertárakban.

A kockázat és mellékhatások
tekintetében olvassa el a (beteg)-
tájékoztatót, vagy kérdezze meg
kezelőorvosát, gyógyszerészét!

Érdeklődni a Human Rt.
Gyógyszerismertető osztályán
Budapest, Szállás u. 5-7.
Telefon: 262-7772



Multivitamin terheseknek

filmtabletta



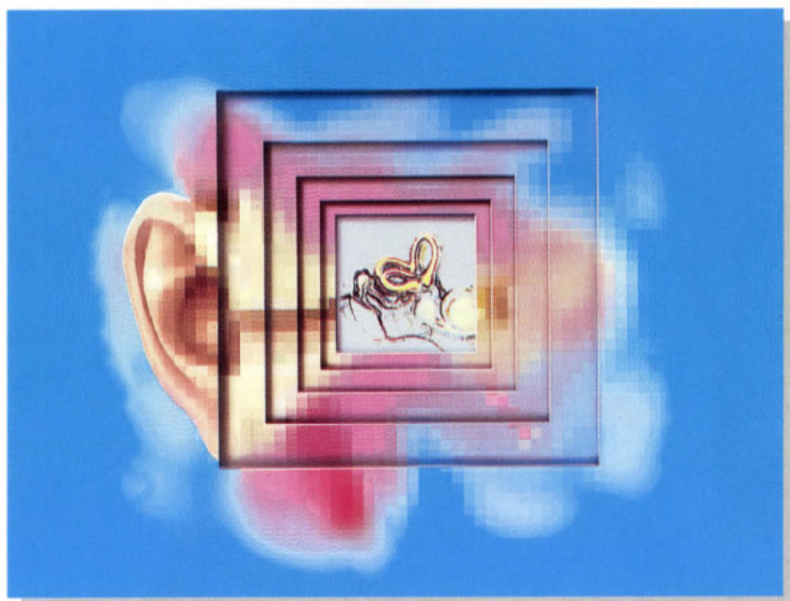
novopharm



HUMANTRADE Kft.

Ménière-tünetegyüttes esetén

Betaserc®



◆
*Ménière-szindróma, amelyet
szédülés, fülzúgás
és fokozódó hallásvesztés jellemez*

◆
*szédülés,
különösen időskori szédülés*

◆
*a mikrocirkuláció zavarainak
következtében fellépő
cerebrális keringési elégtelenség*

Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!

SOLVAY PHARMA Kft.
1119 Budapest, Etele út 59-61.
Tel.: 203-4289, 203-4297, 203-4305
Fax: 203-4322



**SOLVAY
PHARMA Kft.**

Kórélettan

A VEGF vascularis endothelialis növekedési faktor mind jóban, mind rosszban stimulálja az angiogenesisist. Heits, F. és mtsai (Medizinische Klinik und Institut für Physiologie, Medizinische Universität zu Lübeck): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 259.

Angiogenesisnek nevezzük új kapillárisok kisarjadását az erekből, amely lehet fiziológiásan szabályozott vagy túlbujánzó. Az endothelsejtek felépítik a maguk basalmembránját, osztódnak, benyomulnak a szövetbe és legtöbbször a hypoxiás angiogén ingerhely felé törnek. Ezzel szemben a vasculogenesis az első erek mesodermális képződése az embrióban.

Felnőttben az endothelsejtek proliferációja korlátozott. Alig képződik új ér. Kivétel az endometrium ereinek a ciklikus regenerációja és sérülések után a seb ágyába történő érsarjadzás. Túltengő helyi angiogenesisrel találkozunk néhány hibás formációban, pl. haemangioma és kóros állapotban (rheumatoid arthritis, diabeteses retinopathia, psoriasis). A daganat növekedését a neoplasztikus érkeletkezés teszi lehetővé.

Az angiogenesis legfontosabb paracrin mediátora a VEGF, amely fokozza az endothelsejtek proliferációját és migrációját. Mindenütt képződhet. A termelését növeli az oxigén- és glukózhány, IL-1béta, oestrogen és prostaglandin E. Daganatsejtekben rendkívül magas a VEGF génexpressziója, főleg a tumor szövet nekrozisának hypoxiás kérgi zónájában. A TNF-alfa és a dexamethason gátolja a VEGF kiszabadulását.

Állatkísérletek szerint artériás ér-szűkület esetén az érbe adott rekombináns humán VEGF több hét alatt növeli a kollaterális erek képződését és az átáramlást. Másrészt elfajult szövetben a fokozott VEGF-génexpresszió neovascularisatiohoz, gyorsabb tumornövekedéshez és metastasisképződéshez vezet.

A malignus daganatsejt konglomerátum kezdetben a szomszédos ép szövetből kap táplálékot és oxigént diffúzió útján. Később az ún. vascularis stádiumban a tumor érnöveke-

dést fokozó anyagot szabadít ki, megindul az erek sarjadása, a daganat mérete megnő és megnyílik a metastatis lehetősége.

A VEGF-nek nemcsak terápiás, de diagnosztikai jelentősége is van. Daganatos betegben összefüggést találtak a szérumban VEGF koncentrációja, a tumor tömege és a betegség lefolyásának a súlyossága között.

Kollár Lajos dr.

Endothelsejt-aktiválódás. Központi kórélettani folyamat. Hunt, B. J. és mtsai (Departments of Haematology and Rheumatology, Guy's and St Thomas's Trust, London): BMJ, 1998, 316, 1328.

Az endothel nemcsak a véredények belső bélése, hanem igen specializálódott, metabolikusan aktív felület a vér és a szövetek között, fenntartja az értónust, a tromborezisztenciát, a sejtek és proteinek szelektív átjárhatóságát. Bizonyos ingerekre, pl. IL-1 hatására olyan változásokon megy át, amelyek lehetővé teszik a gyulladásos válaszban való részvételét: ez az endothelsejt-aktiválódás.

Az aktiválódás a folyamatok sztereotip sorozata, ám a hatása igen különböző. Helyi gyulladást okoz, amely ötféle elváltozásban nyilvánul meg: 1. Elvész a vascularis integritás, a subendothelialis szövet csupaszá válik, folyadék jut az intravascularis térbe. 2. Az E-selectin, ICAM-1 és VCAM-1 leukocita adhaesiós molekulák exprimálódnak (upregulation), elősegítik a leukocyták adhaesióját az endothelhez és azoknak a szövetekbe jutását. 3. Az antithromboticus fenotípus prothromboticusba megy át. 4. Citokinek képződnek, pl. az akutfázisreakciót irányító IL-6 és a chemoatraktáns IL-8. 5. HLA-molekulák jönnek létre, amelyek birtokában az endothelsejt antigént prezentáló sejtként is működhet.

Az endothelsejt két szakaszban aktiválódik. Az első lépés nem igényel de novo protein szintézist, ezért gyorsan zajlik le: endothelsejt-retrakció, P-selectin expresszió és Willebrand-faktor-kibocsátás. A második menet már

időigényes. Géntranszkripció útján proteint, adhaesiós molekulákat, citokinek és szövetfaktort szintetizál. E folyamatokban fontos szerepet tölt be a kappaB nuclearis transzkripciós faktor. Az utóbbi gátlása útján fejtik ki gyulladásellenes hatásukat a glucocorticoidok és az aspirin.

Az endothelsejt-aktiválódás lehet helyi és szisztémás, pl. septicaemiában, atherosclerosisban, a diabetes vascularis szövődményeiben.

Kollár Lajos dr.

Genetika

A génexpresszió alapjai és molekuláris patogenezise. Wieland, S. (Freiburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1997, 122, 1457.

Az emberi genomban összesen $3,5 \times 10^9$ bázispár található, amely minden sejtben körülbelül 10 000–20 000 különböző génterméket kódol. A génnek expressziójának termékei főleg a sejtek legfontosabb életfunkcióinak fenntartásában (mint stuktúrproteinek, vagy mint a sejtlegzés, energia-termelés, sejtosztódás stb. komponensei) működnek. Ezen proteinek kódoló géneket funkcióik alapján *housekeeping géneknek* nevezzük.

A genetikai információ – mint ismert – a DNS-molekulában, a sejt-magban (*prokariótákban, maganalogban – a referens*) tárolódik. A DNS molekulája nukleotidokból épül fel, amely egy nitrogéntartalmú szerves bázist (adenin, citozin, guanin, timin), egy öt szénatomos cukrot (de-oxiribózt), valamint egy foszfátcsoportot tartalmaz. Maga a molekula a térben duálhélix elrendeződést mutat, amely két, egymással antiparalel láncból áll. Az információ-továbbadás (transzkripció) szempontjából fontos láncot plusz láncnak nevezzük, erről a bázistripletek komplementaritásának elvén szintetizálódik az az mRNS molekula, amely a közvetlen hírvivő a fehérjeszintézis során. A génexpresszió szabályozásában részt vevő egyik legfontosabb komponens a DNS-függő RNS polimeráz II., amely a sejt-magban egy primer transzkriptumot gyárt, amely egy processzáson (poszttranszkripciós módosításon) keresztüljutva kész és funkcióképes mRNS-t hoz létre a nem kódoló

A génexpresszió hibája	Mutáció helye	Hibás gén	Betegség
A transzkripció iniciációja	TFIIH (XP-B) nagy alegység	?	Xeroderma pigmentosum Cockayne-szindróma Akut myeloid leukémia (AML)
A transzkripció elongációja	Elongációs faktor (ELL)	?	Hemofília-B
Specifikus transzkripciós faktorok kötési erőssége	IX-faktor gén promotorja	IX-faktor	
Csökkent transzkripció	β -globin gén promotor	β -globin	β -thalassaemia
Transzaktiváció hiánya (Pit-1)	Pit-1 transzkripciós faktor	Növekedési hormon, prolaktin	Hipopituiter törpe
Transzaktiváció hiánya	Androgén-receptor (AR)	?	Reifenstein-szindróma
Hibás mRNS-splicing	mRNS szignál	β -globin	β -thalassaemia
Hibás mRNS-splicing	mRNS szignál	MNK	Menkes-szindróma
Hibás mRNS-splicing	mRNS szignál	Dekarboxiláz	Juharszirup-betegség
Hatástalan transláció	mRNS 5'-vége (CAP)	E1- β	β -thalassaemia
Elégtelen proteolitikus processzálas (előprotein)	?	β -globin β -galaktozidáz	Galaktosialidosis

szekvenciák, ún. intronok kivágásával (splicing).

Utóbbi évek kutatásai igazolták, hogy a proteinszintézis szabályozása a génexpresszió minden szintjén történhet. A sejtmagban levő DNS kb. 2 méter hosszú, amely adatból következik, hogy a molekula rendkívül erősen kondenzált. A legerősebben kondenzált terület heterokromatikus, a kisebb kompaktságú az ún. eukromatin, amely a transzkripció számára használható. Az eukarióta genom több regulációs elemet tartalmaz (promotor, enhancer, silencer stb.), amelyek a transzkripciós rátát befolyásolni képesek. A transzkripciós faktorok két kategóriába oszthatók, olyan faktorok, amelyek minden sejtben jelen vannak és extracelluláris szignálok nélkül hatnak és olyan faktorok, amelyek szerv-, illetve sejtspecifikusak. A szabályozás következő szintjét a poszttranszkripciós reguláció jelenti. A primer transzkriptum módosítása során az intronok kivágását az exonok összeépítése követi, amely megvalósulhat alternatív módon is, amikor a kódoló szekvenciák egymás utáni sorrendje megváltoztatott. Ez utóbbira a legjobb példa az immunoglobulinok szintézisének folyamata. A génexpresszió folyamatának következő lépése a kész mRNS magból való citoplazmába jutása a cappingot (védő- és jelzőfunkcióval bíró 3' és 5' végek kialakítása) követően. Ezt a folyamatot egy, az aktív transzporthoz szükséges

szignál segíti, amely garantálja, hogy hibás vagy nem elégséges transzkriptum ne juthasson ki a citoplazmába. A transláció során felhasznált mRNS specifikusan degradálódik, olyan proteinek által, amelyek bizonyos szekvenciákat felismernek a molekulán, azonban az is lehetséges, hogy más úton hatva az mRNS elkerüli a degradációt és újabb proteinszintézisben tud részt venni.

A következőben azon betegségek táblázatos összefoglalása látható, amelyek oka a hibás génexpresszióban keresendő.

Mint az a táblázatból is látható, a génexpresszió több helyen károsodhat, és ezen változások patomechanizmusának megértése segíthet új terápiás utak kifejlesztésében.

Karabélyos Csaba dr.

Génterápia. Russell, S. J. (Cambridge Centre for Protein Engineering, Medical Research Council Centre, Cambridge, CB2 2QH, Anglia): Br. Med. J., 1998, 315, 1289.

Génterápia minden olyan klinikai eljárás, melynek során terápiás céllal géneket juttatnak be emberi sejtekbe. A célsejt alapján *somatikus* és *csírasejt génterápiát* különböztetünk meg; az utóbbi a csírasejtvonal genetikai manipulációját jelenti, emberben nem engedélyezett. A génbevitel módja alapján *ex vivo* és *in vivo* eljárás alkalmazható: az *ex vivo* génte-

rápia során a géntranszfer a szervezetből izolált sejtekbe történik, majd a manipulált sejteket reimplantálják; a kísérleti fázisban lévő *in vivo génterápia* esetén a gént közvetlenül juttatják be a célsejtekbe, a szervezeten belül.

A géntranszferben a *terápiás gént vektorhoz* kötik, amely elősegíti annak sejtbe juttatását, beépülését a nukleáris DNS-be és működését, a *terápiás fehérje* képzését. A vektor fontos elemei azok a szabályozó szekvenciák, melyek a gén expresszióját regulálják. Génterápiás célra *virális vektorokat* (pl. retrovirusokat, adenovirusokat) és *nem virális* nukleinsavakat (pl. plazmidokat) is használnak.

Génterápiás beavatkozást többféle céllal végezhetnek. (I) *Monogénikus öröklődő betegségek* gyógyítása: a jelenlegi kísérletek gendefektusok pótlására, azaz a normális gén bevitelére irányulnak (pl. fibrosis cystica, adenozin-dezamináz [ADA] deficiencia, haemophilia). (II) *Genetikailag manipulált szövetimplantátumok* előállítása: a szövettenyésztési sejtekbe (pl. fibroblasztokba) bejuttatják a terápiás gént, majd kollagénból és szintetikus rostokból készült mesterséges matrixba ültetik és a szervezetbe implantálják őket. Az így készült *neo-organoid* ellátja a szervezetet a terápiás fehérjével (pl. tartós erythropoietin-termelést biztosít a vesekárosodáshoz társuló anaemia kezelésére). (III) *A terápiás fehérje szabályozott termelése*: molekuláris genetikai módszerekkel elérhető, hogy a fehérje szekretálódjon vagy a sejtfelületen jelenjen meg, hogy folyamatosan vagy szabályozható módon termelődjön. Antitestek, interferonok, hemopoietikus növekedési faktorok szervezeten belüli termelésére van így lehetőség. (IV) *Nem kívánt sejtek elpusztítása*: a sejtekbe gyógyszerérékenységet fokozó géneket vagy a szervezet immunválaszt erősítő géneket építenek be. Tumoros betegségek génterápiás eljárásainak alapját képezheti a módszer.

1997 elejéig mintegy 2100 beteget kezeltek génterápiás eljárással. A leggyakoribb célbetegségek: neoplasma (68%), AIDS (18%), fibrosis cystica (8%). Terápiás hatásról csak néhány esetben számoltak be. Az első ADA-génterápiában részesült kombinált immundeficienciában szenvedő gyermeknél például jelentős javulást értek

el, a beteg ma már normális életvitelre képes. Néhány tumoros betegnél is reményt keltő hatású volt a genterápiás beavatkozás. A próbálkozások nagy többsége azonban eddig még nem hozott megfelelő terápiás hatást. Előrelépés jobb vektorok kifejlesztésétől, a génbeviteli módszerek hatékonyságának növelésétől, in vivo alkalmazható eljárások kidolgozásától várható. Fontos annak tanulmányozása is, hogyan kerülhet el a terápiás génnek a csírasejtvonalba történő véletlenszerű bevitel.

Szeberényi József dr.

Izotóp diagnosztika

Magnetic resonance imaging vagy csontscintigraphia os scaphoideum törése gyanújakor. Tiel-van Buul, M. M. C. és mtsai (Dept. of Nuclear Medicine, Academic Medical Centre, Univ. of Amsterdam): Eur. J. Nucl. Med., 1996, 23, 971.

A csuklótáji sérülések diagnosztikája fontos klinikai probléma. Az os scaphoideum törése a csuklósérülések 70–80%-át teszi ki. Gyakran lépnek fel komplikációk (nem forrnak össze a darabjai, avascularis necrosis), melyek maradandó funkciókieséshez vezetnek.

A hagyományos radiographia sensitivitása nem kielégítő. A 3 fázisú csontscintigraphia lényegesen érzékenyebb eljárás, az MRI pedig az első olyan képalkotó módszer, mely egyaránt alkalmas a csontok és a környező lágy részek ábrázolására.

A szerzők a Traumatológiai Osztály 27 os scaphoideum törésre gyanús betegének vizsgálatát végezték el. 9 esetben már a hagyományos rtg. vizsgálat kimutatta a törést. A fennmaradó 19 betegnél 72 órával a trauma után 3 fázisú csontscintigraphiát végeztek. Ugyanezen betegeknek MRI vizsgálatot is csináltak, de 3 beteg vizsgálatát claustrophobia miatt meg kellett szakítani. Így 16 beteg vizsgálati leleteiből vonták le következtetéseiket. Eredményeiket táblázatban is összefoglalták. Véggöveztetésük, hogy os scaphoideum törésének klinikai gyanúja és negatív rtg. felvétel esetén az MRI alkalmazása sokat ígér, de nem jobb a 3 fázisú scintigraphiánál. (Talán nem lényegtelen

megemlíteni a költségeket sem: a csukló MR vizsgálata 520 ECU-be kerül, a 3 fázisú scintigraphia költsége pedig 160 ECU.)

Pásztor Tamás dr.

Chronicus osteomyelitis: diagnosis technécium-99m-d,1-hexamethylpropylene-amin-oximmal jelzett leukocyttal. Krznaric, E. és mtsai (Dept. of Nucl. Med., Katholieke Univ. Leuven): Eur. J. Nucl. Med., 1996, 23, 792.

Ellentétben az acut osteomyelitissal, a subacut és a chronicus osteomyelitist gyakran nehéz diagnosztizálni. Az acut osteomyelitisek 15%-a chronicussá válik, ez is jelzi a probléma fontosságát. A tanulmány célja retrospektíve vizsgálni a Tc-99m-methylen-diphosphonattal (MDP) végzett csontscintigraphiát követő Tc-99m-d,1-hexamethylpropylene-amin-oximmal (HMPAO) jelzett leukocytá scintigraphia értékét. 55 betegnél végezték el az MDP csontscintigraphiát, majd ezt követően a HMPAO jelzett leukocytá scintigraphiát. Az infectio localisatiója szerint a következő felosztást alkalmazták: centrális (az aktív csontvelőt tartalmazó regio), peripheriás (kezek és lábak) és a két terület közti a közbülső regio. A szenzitivitás és specificitás centrális lokalizáció esetén 94% és 100%, perifériásnál mindkét paraméter 100%, a „közbülső” régióknál 92%, ill. 81%. A szerzők végkövetkeztetése, hogy a HMPAO leukocytá scintigraphia és az MDP csontscan kombinációja – a vertebralis osteomyelitis kivételével – a megbízható út a chronicus osteomyelitis dignosisához.

Pásztor Tamás dr.

A nukleáris medicina szerepe a klinikai kutatásban. Prvulovich, E. M., Bomanji, J. B. (Institute of Nuclear Medicine, University College London Medical School, London W1N 8AA, Anglia): BMJ, 1998, 316, 1140.

A két szerző a mai brit nukleáris medicina két kiválósága. Áttekintést adnak a nukleáris medicina legfontosabb klinikai alkalmazási területeiről a mindennapi gyakorlati orvoslás-

ban. Áttekintésük a Brit Nukleáris Medicina Társaság hat rövid és világos (a „Clinicians Guide in...” sorozatban megjelent) kiadványának ismertetésén alapul. Hangsúlyozzák, hogy Nagy-Britanniában a nukleáris medicina oktatása nem megfelelő, módszereinek hozzáférhetősége sokszor korlátozott, az általános orvosok ismeretanyaga hiányos. Emiatt számos beteg nem jut hozzá a nukleáris medicina igen hatékony diagnosztikai és terápiás eljárásaihoz. [Hát akkor mit szóljunk mi? Ref.]

A tömör összefoglaló jellegű közlemény összefoglalása csupán kijelentő mondatok felsorolása lehet. Ezek:

Kardiológia: A szívizom perfúziós szcintigráfia a szívizom vérellátásának egyetlen noninvazív vizsgálómódszere. Az ischaemiás szívbetegség diagnosztikájában ergometriás vagy gyógyszeres terheléssel egybekötve használjuk. Akkor indokolt, ha az anamnézis és a terheléses EKG lelete nincs összhangban, illetve ha a terheléses EKG korlátozottan értékelhető (nyugalmi EKG elérések, LBBB). A módszer prognosztikai értékét számos nagy tanulmány igazolta. Normális perfúziós szcintigráfia jó prognózist (évi 1%-nál kisebb cardialis halálozás vagy myocardialis infarctus) jelent angiográfiával kimutatott coronaria stenosis(ok) ellenére is. A terheléses szívizomszcintigráfia jól használható a szívizom revascularizációs eljárások (bypass, angioplastica) eredményességének megállapítására, valamint nagy (hasi, mellkasi) műtétek cardialis rizikójának felmérésére. Nyugalmi vizsgálatként alkalmas a rossz balkamra-funkciójú betegben a hibernált szívizomzat kimutatására. A szív PET vizsgálatának legfontosabb indikációja is a hibernált szívizomzat kimutatása: olyan betegekben, akiknél ez egyéb eljárásokkal – többek között a nyugalmi-redistribúciós tallium szcintigráfiával – eredménytelen volt.

A radionuklid ventrikulográfia a kamrafunkció kvantitatív vizsgálómódszere. Indikációs körét az echokardiográfia beszűkítette az ultrahanggal nem jól vizsgálható betegek és a kardiotoxikus gyógyszer szedők körére.

Tüdőbetegségek. A tüdő perfúziós és ventilációs szcintigráfia a pulmonalis embolia diagnosztikájának elengedhetetlen része. A módszer az

anticoagulans kezelés és a thromboly-sis indikációjában és hatásának megállapításában lényeges. Normális perfúziós szcintigram esetén az akut mellkasi tünetek embólia-eredete gyakorlatilag kizárható. Többszörös ék alakú perfúziókiesés normális ventiliációs szcintigrammal vagy normális mellkas röntgenlelettel tüdőembólia diagnózisát jelenti. A „közepes” valószínűségű esetek egyéni megítélést, egyéb vizsgálatokat (duplex UH, spirál CT) igényelnek.

A gallium szcintigráfia sarcoidosisban a betegség kiterjedésének, aktivitásának és a terápia hatásának megállapításában igen hasznos.

Csontbetegségek. A csontszcintigráfia a csontmetasztázisok vizsgálatában nélkülözhetetlen. Igen érzékeny módszer és a teljes testről nyújt felvételeket. A stagingben és a terápia követésében használatos. A primer csontdaganatok esetében a multiplicitás megállapítására és a kemoterápia követésére való. Stresszfrakturák, avascularis csontnekrozisok, ízületi protézisek lazulása és gyulladása vizsgálatában ugyancsak nélkülözhetetlen. Ismeretlen eredetű csontfájdalmak, ízületi betegségek diagnosztikájában is hasznos.

Vesebetegségek. A glomeruláris és a tubuláris clearance egy vérvételes izotóp módszere egyszerű és igen pontos.

A dinamikus renográfia a két vese szeparált működésének egyetlen non-invaszív és kvantitatív módszere. A vese üregrendszerének tágulata esetén a veseparenchyma károsodásának megállapítására, a beteg követésére és a tágulat obstrukciós eredetének megállapítására, illetve kizárására ez a módszer választandó. Pyelonplasztika, stentbeültetés hatásának megállapítására egyszerű és megbízható. A vesicorenalis reflux kimutatására, a transzplantált vese postoperatív vizsgálatára jól használható eljárás. Renovascularis hypertonia gyanúja esetén a captopril renográfia feltétlenül indikált.

A statikus (DMSA) veseszscintigráfia a reflux nephropathiában, a chronicus húgyúti infekciókban azért hasznos, mert a parenchyma károsodását igen érzékenyen jelzi, egyéb módszereknél (UH, pielográfia) megbízhatóbb.

Gyulladásos betegségek. A postoperatív lázas állapot és az ízületi pro-

tézisek gyulladásának vizsgálatában a különböző gyulladás-szcintigráfias módszerek (gallium, jelzett leukocyt) igen fontosak, mert a radiológiai módszerek gyakran bizonytalanok a gyulladás kimutatásában.

FUO esetén az izotóp módszerek azért hasznosak, mert a teljes testet ábrázolják.

A gallium szcintigráfia a HIV-pozitív betegek lázas állapotának vizsgálatában is indikált.

A gyulladásos bélbetegség lokalizációjának, súlyosságának és kiterjedésének megállapításában a jelzett leukocyt szcintigráfia jól hasznosítható.

Gastroenterologia. A gastrointestinalis tractus különböző részei motilitásának vizsgálatára fiziológias és kvantitatív izotópos módszerek használhatók. Közülük a gyomor ürülés vizsgálata a legelterjedtebb, elsősorban diabetesben és gyomorműtét után alkalmazzák.

A B₁₂-vitamin-felszívódás, az epe-savfelszívódás ugyancsak kvantitatíve vizsgálható izotóp módszerekkel.

A gastrointestinalis vérzés kimutatására használt érzékeny, noninvaszív izotópos módszer elsősorban az angiográfias vizsgálat időzítésében lényeges. A Meckel-diverticulum kimutatására használt módszer érzékenysége 80% feletti.

A cholecsintigraphia indikációi: acut cholecystitis (kizárásában igen megbízható), az epeelfolyási akadályozottság gyanúja (kimutatásában érzékeny), az epeutakon végzett endoszkópos és sebész beavatkozások eredményességének megállapítása, epecsorgás kimutatása, a transzplantált máj vizsgálata.

Neurológia és pszichiatria. A regionális agyi vérrellátás SPECT-tel és a glukózfelvétel vizsgálata PET-tel alkalmas a terápiára rezisztens temporális epilepsia góciának preoperatív lokalizálására. HIV-pozitív betegekben az agyi térfoglaló folyamat differenciáldiagnosztikájában ugyancsak használható, a lymphoma és a Toxoplasma okozta gyulladásos terimek elkülönítésében. Mindkét módszer igen hasznos a dementia differenciáldiagnosztikájában.

Endokrinológia. A pajzsmirigygöbök vizsgálatában a szcintigráfia alkalmas annak eldöntésére, hogy szükséges-e a göb aspirációs cytologiai vizsgálata. Működő göbökben malig-

nitás gyakorlatilag nem fordul elő. A szcintigráfia fontos a hyperthyreosis differenciáldiagnosztikájában, a thyreoiditisek vizsgálatában. A radiojód-felvétel alapvető a hyperthyreosis radiojód terápiajában, az alkalmazandó aktivitásmennyiség kiszámolásához. Fialat egyének nyaki teriméjének kivizsgálásában ugyancsak lényeges szerepe van.

A MIBG a pheochromocytoma, a neuroblastoma és egyéb neuroendokrin daganat, a carcinoid diagnózisában, stagingjében és a terápia követésében hasznos. Ugyancsak lényeges a tervezett I-131-MIBG kezelés előtt.

A mellékpajzsmirigy-szcintigráfia az adenoma praeoperatív lokalizálásában lényeges, elsősorban reoperáció esetén.

A mellékvesekéreg-szcintigráfia elsősorban a mellékvesében talált incidentomák vizsgálatában jelentős.

Onkológia. Számos radiofarmakon használatos a tumorok kimutatására. Közülük néhány:

Lymphomás betegekben a mediastinum vizsgálatára a gallium szcintigráfia azért indikált, mert a radio-terápia eredményességének megállapításában jobb, mint a CT vagy az MR. A residualis tumor kimutatásában a módszer érzékenysége 85–90%.

A polycythaemia és a pseudopolycythaemia a vörösvértestmassza izotópos vizsgálatával jól elkülöníthető.

A pajzsmirigy differenciált sejtes rákjainak gondozásában a ¹³¹I teljes test-szcintigráfia elengedhetetlen.

A somatostatin receptor szcintigráfia a carcinoid és a gastroenteropancreaticus endokrin tumorok (gastrinoma, insulinoma stb.) kimutatásában, metastasisaik felderítésében nélkülözhetetlen módszer.

A szcintimammográfia (Tc-^{99m}-sestamibivel) a mammográfiával bizonytalan terimek vizsgálatában azért fontos, mert a felesleges biopsziák számának csökkentését eredményezi (negatív prediktív értéke 97%). A lokális recidíva kimutatásában ugyancsak hasznos.

A lymphoszscintigráfia elsősorban a malignus melanoma, a fej-nyak daganatok és a mammacarcinoma nyirokcsomó-metasztázisainak kimutatására használható.

A radioimmunoszcintigráfia (tumorantigén-ellenes jelzett antitestekkel) a colorectalis, az ovarium és a

prostatarák vizsgálatában hasznos, mert alkalmas a lokális recidíva és a távoli metasztatizáció kimutatására.

Radioizotópos terápia. A hyperthyreosis radiojód (^{131}I) kezelése igen hatékony, ambulanter végezhető. Ma már fiatalok kezelésében is használatos.

A pajzsmirigy differenciált sejtes rákjainak ^{131}I kezelése a reziduális pajzsmirigyszövet ablációjában és a metasztatizáció kezelésében nélkülözhetetlen.

A fájdalmas csontmetasztatizációk palliatív (fájdalomcsillapító) kezelésére több igen hatékony készítmény használatos. Egyetlen intravénás injekciót követően a betegek 75%-ának 1–3 héten belül megszűnik vagy jelentősen csökken a fájdalma, a fájdalomcsillapító hatás hónapokig eltarthat.

A ^{131}I -MIBG a neuroblastoma és a malignus pheochromocytoma, a medulláris pajzsmirigyrák és a carcinoid kezelésében hasznos.

[Ref.: Nyilvánvaló, hogy a tömör áttekintés csupán a legfontosabb indikációkat sorolhatta fel, de így is felhívja a gyakorló orvosok figyelmét a nukleáris medicina klinikai jelentőségére a mindennapi betegellátásban. Az ismeretterjesztés hazánkban sem felesleges.]

Szilvási István dr.

Haematologia

A szájüreg plasmoblastos lymphomái: humán immundeficiens vírus infekcióval társult új entitás. Delecuse, H. J. és mtsai (Consultation and Reference Center for Lymph Node Pathology and Hematopathology, Inst. of Pathology, Klinikum Benjamin Franklin, Free Univ. of Berlin, Berlin; the Department of Hematology and Oncology, Virchow Klinikum, Berlin; and the Dental Clinic, Univ. Hospital Charité, Berlin, Németország): Blood, 1997, 89, 1413.

Régóta ismert, hogy HIV-infekcióban nagymértékben fokozódik a non-Hodgkin-lymphomák (NHL) rizikója. Pr. immunelégtelenségben és transzplantált betegekben talált lymphoproliferatív folyamatokkal szemben a HIV-lymphomákat az újabb Working Formulation alapján osztá-

lyozták, melyek többsége három osztályba sorolható: kissejtes nem hasadt (Burkitt-) lymphomák, nagysejtes hasadt és nem hasadt (centroblastos) lymphomák és immunoblastos lymphomák plasmasejtes differenciálódással, melyek főleg extranodálisan, elsősorban a gyomor-bél traktusban és a központi idegrendszerben fordulnak elő.

A jelenlegi közleményben 16 szájüregi NHL-t ismertetnek és a betegeket az utóbbi 4 év alatt vizsgálták, mikor kiderült, hogy a szokásos módszerekkel egyik csoportba sem sorolható. A 16 beteg közül 15 HIV-fertőzött volt; rendszerint diffúzan proliferáló nagysejtes tumorokról volt szó, rendkívül magas proliferációs indexszel. Nem lehetett közös sejttípus-specifikus antigéneket kimutatni, akárcsak az epithelsejtes, melanocita, myocita és lymphoid sejtes markereket, viszont cytoplasmaticus Ig (CIg) jelenléte arra utalt, hogy plasmasejtes alakokkal van kapcsolatuk. Szerencsére a már alkalmazható és kapható új plasmasejt-reaktív ellenanyaggal – VS38c és JBC117/CD79a – meg lehetett a sejtek immunfenotípusát határozni, ideszámítva a CIg hiányát. A legtöbb HIV-lymphoma B-sejtes, mivel kiderült, hogy B-sejt-specifikus CD20-antigén expresszióra képesek, szemben a talált szájüregi tumorokkal, melyek új altípust képeznek a nagy malignitású HIV-lymphomák között, ezért blastoid morfológiájuk és immunfenotípusuk alapján plasmoblastos lymphomáknak (PBL) nevezték el.

A 16 beteg vizsgálatát rendkívül korszerű módszerekkel végezték, ideszámítva az Epstein-Barr-vírus (EBV) antigént, a különböző immunhisztológiai módszereket monoklonális antitestekkel. Poliklonális antitest meghatározás is történt a CD3 antigén expresszió, valamint a kappa- és lambda-, valamint μ -, delta- és alfa-láncok kimutatására. EBV infekciót in situ hibridizációs módszerrel mutattak ki EBV-kódolt kis molekulású RNA-kal (EBER 1 és 2), melyek a víruseredetű kis molekulású RNA-kra specifikusak; EBV-infekció kiderítését célozta a polymerase láncreakció (PCR) is.

Morfológiailag minden beteget diffúz nagysejtes lymphomába tudtak sorolni, de a szokványostól lényegesen különböztek, mivel hiányzott kö-

zös leukocyta-antigén expresszivitásuk, akárcsak a B-sejtes CD20 antigén. A pr. tumort a gingíván, a szájpadon, a tonsillákon submandibularisan találták, emellett 1–1 esetben a retroperitoneumban, a gyomorban, a hasüregben és a csontvelőben is kimutatható volt. A kórlefolyás igen rossznak bizonyult, mivel a 16 közül már csak kettő van életben (8 és 18 hónappal a betegség felismerése után). Monoklonális immunoglobulinokat egyetlen esetben sem találtak. Kifejezett reakciót kaptak VS38c és CD79a reakcióval, melyek közül előbbi 13, utóbbi 5 betegben volt pozitív; mindezeket egyéb immunhisztológiai vizsgálatokkal együtt 11 színes ábrán meggyőzően demonstrálják. A betegség 11 betegben I. stádiumban (zömmel A), 5-ben IV. stádiumban volt felfedhető, nagyon rossz prognózissal. A különböző immunhisztológiai vizsgálatok, kiegészülve cytoplasmaticus Ig-vel és Ig-nehézlánc-gén monoklonális átrendeződéssel együtt, megerősítette azt a feltevést, hogy a folyamat B-sejtes és klonális plasmasejtes tumorról van szó (PBL). A betegek többségében nem találtak BCL-6 proteint és a maradék esetekben ennek az antigénnek csak részleges és gyenge expressziója volt kideríthető. EBV-eredetet a 15 vizsgált eset közül 9-ben lehetett igazolni EBV kódolt nukleáris RNA transzkripcióval, EBNA-2 hiányában. Latens membrán-protein egyetlenegy betegnél derült ki az EBV fertőzéssel kapcsolatban. A BCL-2 gén átrendeződés a gén töréspont régióban ugyancsak negatívnak bizonyult, és Kaposi-szarkóma-asszociált herpesvírus DNA-t sem találtak, amivel újólag igazolták, hogy eddig be nem sorolt új entitásról van szó.

A follicularis centrocyttás lymphomáktól eltekintve a diffúz nagysejtes B-lymphomák (DLBCL) a NHL-k legnagyobb csoportját képezik, de a mediastinalis nagysejtes lymphoma kivételével ezeket nem lehetett alcsoportokba sorolni. A közleményben a DLBCL-en belül egy másik biológiai entitást különítettek el, különös tekintettel a szájüregből kiinduló folyamatra. A fenotípusra jellemző volt a hiányzó CD20 és CD45 expresszió, valamint kifejezett reakció a plasmasejt-reaktív VS38c ellenanyaggal. A daganat csak részlegesen v. igen gyengén festődik BCL-6 fehérje specifikus antitesttel, ami a BCL-2 fehérje negatív expresz-

sziójával együtt kizárja a rokonságot a follikuláris centrocytás vagy nagysejtes lymphomákkal. A blastos morfológia és immunfenotípus szerint a tumor plasmoblastos jellegű, mely sejteknek immunoblastos blastoid jellegi vannak és antigén-profiljuk megfelel a plasmasejtének. Jóllehet vírus okozta lymphadenopathiákban, pl. rubeola, EBV (mononucleosis inf.) nagyszámú plasmoblast található a vérben, ami reaktív folyamat eredménye, az elkülönítés szempontjából javasolják a *plasmoblastos lymphoma* diagnózist. A típus elkülönítése egyéb nagysejtes B-sejt lymphomáktól, többek között az immunoblastos típustól plasmocytoid differenciálódással, morfológiailag lehetetlen. BCL-6 gyakori expressziója továbbra is segít a PBL eldifferenciálásában a DLBCL-től, mivel előbbinél az említett antigén expressziója nem mutatható ki, vagy csak minimálisan. PBL plasmocytomával is összetéveszthető, mivel immunprofilja hasonló. Viszont monoklonális fehérje és masszív csontvelő-infiltráció hiánya plasmocytoma ellen szól. Egyik esetükben a csontvelőben mindössze 5%-os plasmasejt-szaporulatot találtak. Emellett a sok oszló sejt és magas mitotikus index plasmocytomában szokatlan. Hasonlóképpen nem lehetett a latens vírusfehérjéket, különösen EBNA2-t kimutatni, melyeknek EBV immortalizáló potenciáljuk van, ami arra utal, hogy különbözik a poszttranszplantációs lymphomáktól. A jelenleg ismert, testüregekben előforduló lymphomák több szempontból hasonlóak a PBL-khez, mégpedig abban, hogy hiányzik az EBV expresszió.

Végeredményben a klinikai tünetek, a morfológia és az immunfenotípus segítségével arra a következtetésre jutottak, hogy a PBL-k a DLBCL új, különálló altípusának felelnek meg, melynek biztos alapja a molekuláris analízis.

Bán András dr.

Mikrobiológia és fertőző betegségek

Új lehetőségek a vakcinakutatásban – a jövő vakcinái. Katz, S. L. (Division of Pediatric Infectious Diseases, Duke University School of Medicine, Durham, USA): *Lancet*, 1997, 350, 1767.

Az új vakcinák kifejlesztését, illetve a már meglévők tökéletesítését számos tényező befolyásolja. A molekuláris biológia lehetővé tette, hogy új vakcinák kerüljenek kidolgozásra. Több mint 75 olyan fertőző betegséget ismerünk, melyekkel szemben vagy már rendelkezünk hatásos vakcinával, vagy pedig olyan oltóanyaggal, amely a kutatás különböző (olykor már humán) fázisában van. Három betegség azonban még napjainkban is nagy kihívást és megoldatlan vakcinálási problémát jelent: az AIDS, a malária és a tbc.

Az eddigi legsikeresebb és legátfogóbb immunizálási program az életkorhoz kötött kötelező oltási sorozat, mely a közeljövőben a hepatitis B és *Haemophilus influenzae* b típusa (Hib) elleni vakcinával bővíülhet. A legtöbb immunizációs program célpontjai a csecsemők, de vannak olyan korosztályok, amelyeket szintén be kellene oltani különböző betegségekkel szemben. Pl. a 10–11 éves korú iskolásokat a szexuálisan átvihető betegségek, míg az idősebb korosztályt influenza és pneumococcus fertőzések megelőzése érdekében érdemes lenne oltani. A vakcinák beadásának módja is feltehetően változni fog a jövőben. A cél az, hogy utánozva a természetes fertőzést, az oltóanyag szájon keresztül beadva, a nyálkahártyákon való felszívódással érje el a szervezetet. Ez a módszer több előnyrel is járna. Kiküszöbölhetnénk a tüvel, fecskendővel való kontaktust, s ezáltal a HIV, hepatitis B, hepatitis C és más ágensek átvitelét. A költségeket tovább csökkenti, hogy nincs szükség szakképzett orvos jelenlétére. Kísérletek folynak rekombináns DNS vektort tartalmazó vakcinákkal. Az állatkísérletek sikeresek voltak, de nem tisztázott kellően, hogy ezek az oltóanyagok nem váltanak-e ki mutációkat, autoimmun mechanizmusokat, tumorokat, azon tulajdonságuknál fogva, hogy beintegrálódhatnak a gazdasejt genomjába. Ideálisabbnak tűnik a virális vektorok alkalmazása (vaccina, adeno, kanári-pox vírusok), melyek a fent említett problémákat kiküszöbölik. S végül bizonyos növényeket is fel lehet használni az immunizálásban, oly módon, hogy a kiválasztott antigént integrálják a növényi kromoszómába vagy növényi vírusokba. Az első kísérleteket paradicsommal végezték, azon-

ban a paradicsom nem mindenki által kedvelt étel, ezért sokkal biztonságosabb a banánnal folytatott vizsgálatok. Előnye többek között, hogy főzés nélkül, nyersen is fogyasztható, így az antigén nem megy tönkre. Jól alkalmazható a trópusokon, szubtrópusokon, ahol a legnagyobb problémát okozza a fertőző betegségek, ahol a legfontosabb, hogy megfelelő vakcinákkal és immunizációs programmal rendelkezünk.

Szabó Judit dr.

Tsutsugamushi láz: egy ritka, a Fülöp-szigeteken szerzett fertőzés következtében. Fischer, B. P. és mtsai (Medizinische Klinik I mit Poliklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg): *Dtsch. med. Wschr.*, 1998, 123, 562.

Egy 37 éves férfi, aki kétételes szabadságát a Fülöp-szigeteken töltötte, 6 nappal hazatérése után nyakán fájdalmas nyirokcsomó-duzzanatokat és ezt követően köthártya-gyulladást észlelt; majd kórházi felvétele előtt 3 nappal magas láza lett (39–40 °C), ugyanakkor testén jellegtelen, múlt kiütés jelentkezett. A röntgen-vizsgálattal a tüdőknön mérsékelt interstitialis árnyékot találtak. Fehérvérvképében balra tolódás mellett atípusos lymphocyták voltak. A szérum transaminase értékei mérsékelten emelkedettek voltak, különösen az LDH és más cholestasisra utaló enzimeké. Minden Németországban előforduló, nyirokcsomó-duzzanattal és lázzal járó betegségre vonatkozó mikrobiológiai és szerológiai vizsgálatot elvégeztettek, de ezek eredménye negatív volt. Végül a müncheni trópusi intézetben elvégzett szerológiai vizsgálattal a *Rickettsia tsutsugamushi* elleni ellenanyagot (IgG 1:128, IgM 1:2048) találtak. A kezdetben alkalmazott Ciprofloxacin hatástalan volt, Clarithromycinre a beteg lázatlanná vált ugyan, de az etiológia szerológiai tisztázása után a 14 napos Doxycyclin kezelés végleges gyógyulást eredményezett.

[Ref.: A *tsutsugamushi* láz Ázsia és Óceánia országaiban endémiás. Kórokozója a *Rickettsia tsutsugamushi*, rezervoárjai elsősorban a rácsálók, de más meleg vérű állatok is; terjesztők bizonyos atkák lárvái. A lárvák a

tropusi növényzet bokrairól kerülnek az emberbe, innen származik a betegség angol neve: „scrub typhus”. Bár a betegség behurcolása Európába eddig kivételes volt, ez a kazuistikai közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy tropusi országokban járt, lázzal, nyirokcsomó-duzzanattal, kiütéssel jelentkező beteg esetében a tsutsugamushi lázra is gondolni kell.]

Nyerges Gábor dr.

Máj- és epeútbetegségek

Örökldő májbetegségek. Új molekulárgenetikai szempontok. Möhler, M., Wagner, V., Stremmel, W. (Abteilung Innere Medizin IV, Klinikum der Universität Heidelberg, Deutschland): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 466.

A molekulárgenetikai vizsgálatok számos örökldő betegség hátterében álló genetikai hibára derítették fényt. Ezzel a monogénesen örökldő betegségekben lehetővé válhat a tüneti terápia mellett az oki kezelés is, amikor a hibás gént az egészséges, funkcióképes génnel helyettesítik. A betegségek jelentős része a máj enzimszisztemeit és transzportfolyamatait érinti. Az egyes gének szerepének, ill. a génhibák kijavításának vizsgálatához állatmodelleket használnak. A tanulmány a legfontosabb májbetegségek génterápiás kezelésének lehetőségeivel foglalkozik. Az enzimdefektusok közül a bilirubin-anyagszere zavarait, az α -1-antitrypsin-hiányt és a tyrosinaemiát tárgyalja. A transzportfehérjék hiányával járó betegségek között a cysticus fibrosissal, a Dubin-Johnson-szindrómával, a progressiv familiaris intrahepaticus cholestasissal, valamint a Wilson-kórral foglalkozik.

1. A bilirubin-anyagszere zavarainak alapja az UGT (UDP-glikoziltranszferáz) enzim génjének (2q37) hibája. Károsodik a bilirubin glukuronsavval való konjugációja, amely indirekt hyperbilirubinaemiához vezet. Három fontosabb kórkép tartozik ebbe a csoportba. Az autosom recessiv (AR) módon örökldő, 1. típusú Crigler-Najjar-szindróma a legsúlyosabb lefolyású forma, az enzimaktivitás teljes kiesésével, amely a már igen korán Kern-icterushoz, a központi

idegrendszer károsodásához vezet. Az eddig alkalmazott fototerápiával és plazmaferézissel a betegek élete a korai felnőttkorig hosszabbítható meg, tartós eredmény csak májtranszplantációval érhető el. Az Arias- és a Gilbert-Meulengracht-szindrómában az UGT aktivitása csökken. Állatmodellben az UGT-gén géntranszferjével jelentősen csökkenteni lehetett az állatok bilirubin-szintjét.

2. α -1-antitrypsin-hiányban a részleges vagy teljes enzimműködés kiesés hátterében szintén hibás allélek (14q32) állnak. Végstádiumban tüdőemphysema vagy májcirrrosis alakul ki, utóbbi májtranszplantáció indikációját képezheti. Állatmodellekben géntranszferrel csak akkor lehetett elegendő enzimtermelést elérni, ha az egészséges gén mellett annak szabályozó régióit is beépítették.

3. Az 1. típusú tyrosinaemiában a génhiba (14q32) egy enzimhiányon keresztül toxikus metabolitok felszaporodásához, vese- és májkárosodáshoz vezet, növekszik a hepatocellularis carcinoma rizikója is. A betegséget eddig diétával, enziminhítorokkal és májtranszplantációval kezelték. Állatmodellben a géntranszfert követően az egészséges hepatocyták pótolták a hiányzó májműködést.

4. Az AR módon örökldő cysticus fibrosisért felelős hibás gén a 7. chromosomán található, egy ATP-függő transzport-proteint kódol. A betegek életkilátásai korlátozottak. A gén kijavítása patkányból származó és humán epeúti (ductus choledochus) epithelsejtekből helyreállította a fehérje működését.

5. A Dubin-Johnson-szindróma ritka, AR módon örökldő betegség, amely a betegek életkilátásait nem befolyásolja. A betegséget okozó génmutáció egy olyan ATP-függő transzport-fehérje működését békíti, amely a hepatocytákban a toxikus anyagok glukuronsavval és glutationnal (GSH) való konjugációjához szükséges.

6. A progressiv familiaris intrahepaticus cholestasis több különböző, AR módon örökldő cholestasissal járó májbetegség gyűjtőneve. Jelenleg 3 alcsoportja ismert. Az 1-es és 2-es típust intrahepaticus cholestatis és májcirrrosis jellemzi, a γ -GT nem mindig emelkedett. A kórkép hátterében egy transzport-glikoprotein génjének (18q21-22, 2q24) mutációja

áll. Az 1-es típus azonos az eddig Morbus Bylernek, ill. Byler-szindrómának nevezett kórképpel. A 3-as típus oka egy foszfolipid-szekrécióban szerepet játszó transzport-fehérje génjének meghibásodása.

7. Az AR módon örökldő Wilson-kór kezelése eddig a felesleges réz szervezetből való eltávolításából (pl. Penicillaminnal), ill. akut vagy krónikus májelégtelenség esetén májtranszplantációból állt. A betegségért nagy valószínűséggel az intracelluláris réztranszportban szerepet játszó fehérje hibás génje (13q14) a felelős. Állatmodellekben az egészséges patkányokból származó hepatocyták bevitelével a máj réztartalmát és a réz okozta májkárosodást jelentősen csökkentette.

Felvetődik a kérdés: vajon a jövőben a fenti betegségek génterápia segítségével eredményesen gyógyíthatók lesznek? Elméletileg kétféle géntranszfer lehetséges: ex vivo és in vivo. Ex vivo géntranszfer során az adott szervből kivont, átalakítandó sejteken (pl. hemihepatectomia során nyert hepatocyták) sejt kultúrában végzik el a géntranszfert, majd kiválasztják a sikeresen átalakított sejteket. Utóbbiak ezt követően visszaültetésre kerülnek. In vivo géntranszferről a szükséges gént, viralis vagy nem viralis vektorok útján, célzottan, igen magas koncentrációban juttatják intravénás injekcióval az adott szövetbe. A máj megfelelő célszerv mindkét módszer számára. Már 1992-ben sikeresen kezelték génterápiás módszerrel autosom domináns módon örökldő, familiaris hypercholesterinaemiában szenvedő betegeket.

Bár a génterápia ma még nem része a mindennapi klinikai gyakorlatnak, a kutatási tervek széles tárháza és a folyamatosan gyarapodó ismeretek alapján joggal várható, hogy az itt említett betegségek kezelésében a jövőben helyet kap.

Farkas Rita dr.

Nephrologia

A diabeteses nephropathia veszélye élő vesedonorokban. Simmons, D., Searle, M. (University of Auckland Middlemore, Hospital, Új-Zéland): British Medical Journal, 1997, 316, 846.

Új-Zélandban a diabeteses nephropathia a veseelégtelenséghez vezető leggyakoribb betegség. A jó általános állapotú uraemiás diabeteses kezelésben javasolt a transzplantáció, mivel jobb életminőséget biztosíthat, kisebb mortalitással és alacsonyabb költségekkel jár. A cadaver szervek – mint bárhol a világon – itt is csak szűkös mértékben állnak rendelkezésre. Néhány etnikai csoportban a halál utáni szervkivétel kulturális és vallási okok miatt is akadályokba ütközik, így szükség van a rokonok által felajánlott vesék felhasználására is. Az élő donorokból származó vesék, ill. a recipiensek túlélése jobb. Azonban olyan etnikai csoportokban, ahol gyakori a diabeteses és a glomerulonephritis miatti veseelégtelenség, a donorok között is többször fordul elő a cukorbetegség. A diabeteses és bizonyos családokban a diabeteses nephropathia rendszerint halmozódik. Ebben az esetben az élő rokonokból történő vese kivétel etikus volta megkérdőjelezhető. Ezért a potenciális donorokat kellőképpen fel kell világosítani kockázatvállalásukról egy esetleges veseelégtelenség bekövetkezése vonatkozásán is.

Ritka kivételektől eltekintve a diabetes mellitus klinikai tünetei megelőzik a nephropathia kialakulását. Bár felfedezetlen cukorbetegség fennállhat, az adott népcsoport (1–50%-os gyakorisággal fordul elő a különböző etnikumban a cukorbetegség), ill. az előzetes gestatiós diabetes ismerete, a szigetsejt elleni antitestek (IDDM-ben), vagy a csökkent glukóz tolerancia észlelése segíthet felfedezni a diabetesre való hajlamot. A metabolikus syndroma egyéb tüneteinek keresése is segíti a diabeteses rizikó felismerését, pl. a hypertonia, ill. az orális cukorterhelés után fellépő hyperinsulinaemia jelenléte.

A diabetesben szenvedők bizonyos hányadában fejlődik csak ki veseelégtelenséghez vezető nephropathia. A progressziót a helyes életmód, megfelelő önkontroll és orvosi gondozás befolyásolni képes. A nephropathia fellépése Európában 0,4%-os gyakoriságú, míg a pima indiánoknál ez kb. 50%-os. A nagy diabeteses hajlamú népcsoportokban cukorbetegség fennállása nélkül is gyakori a microalbuminuria. A szülők hypertóniája is microalbuminuria fellépésére hajlamosít. A potenciális vesedonorok számára fontos kérdés, hogy egy később

kialakuló cukorbetegségben az egy vesével rendelkezőkben nagyobb-e a nephropathia kialakulásának esélye. Állatkísérletek alapján a solitaer vesékben kialakuló hyperfiltratio megnöveli a vesebetegség kockázatát. Eddig kevés klinikai tanulmányt végeztek. Egyikben 8, egyveséjű cukorbeteg közül kettőnél alakult ki progresszív vesebetegség. Más vizsgálatokban 363 NIDDM-ban, ill. 5000 NIDDM-ban és IDDM-ban szenvedő, csökkent vesetömeggel rendelkező beteg közül 8, ill. 3%-os gyakorisággal észleltek albuminuriát. Mivel egyoldali renalis agenesia minden 1000. újszülöttben előfordul, ez irányú tanulmányok igen fontosak lennének.

Diabeteses uraemiás betegeknek az élő donorból származó vesetranszplantáció javallatának felállításához a hozzátartozó szempontjából tehát két dolgot kell mérlegelni. A diabetes előrejelzése szempontjából tehát fontos adat a rassz, a családban a cukorbetegség gyakorisága, a donor kora és tápláltsági állapota, anamnézisében a gestatiós diabetes előfordulása, vizsgálandók nála a szénhidrát-tolerancia és a szigetsejt elleni antitestek. A vesebetegség kialakulásának veszélye a magas vérnyomás és a vesebetegség családon belüli előfordulása, ill. a donor korábbi vesebetegségei, dohányzási szokásai, valamint vérnyomásának, albuminuriájának vizsgálata alapján mérlegelhető. Uraemiás IDDM betegek rokonainál a diabetes bekövetkezésének kis gyakorisága esetén nagy a nephropathia kialakulásának valószínűsége. A NIDDM betegek hozzátartozóinál korábbi gestatiós diabetes, ill. csökkent glukóz tolerancia fennállása esetén nagy a diabetes veszélye. Néhány etnikai csoportban nagy a diabetes prevalencia, de változó a nephropathia gyakorisága. Elhízás és hipertónia fennállásakor lényegesen nagyobb diabeteses hajlammal kell számolni.

A potenciális vesedonorok kivizsgálása tehát magában foglalja annak a veszélynek mérlegelését, amit a donor számára a diabetes fellépése, ill. ennek bekövetkezése esetén a nephropathia kialakulása jelenthet, és ezt kell összevetnie azokkal az előnyökkel, amit a transzplantáció a recipiens életére, egészségi állapotára gyakorolhat.

Kovács Andrea dr.

ACE-gátlók nem diabeteses vesebetegségben. Maschio, G., Marcantoni, C. (Divisione Nefrologia, Ospedale Civile, 37126 Verona, Italy): Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1998, 7, 253.

A progressív vesekárosodás pathogenesisise multifaktoriális. A végstádiumú veseelégtelenség két fő komponensét (glomerularis sclerosist és interstitialis fibrosist) hemodinámiás (emelkedett glomerularis nyomás és áramlás), metabolikus (dyslipidaemia, hyperphosphataemia), humoralis (angiotensin II és endothelin) és immunológiai mechanizmusok triggerelhetik. A makromolekulák abnormális glomerularis permeabilitását, a nephronvesztést hypertrophiás – hyperplasiás folyamatok követik, ezek is hozzájárulnak a veseelégtelenség kialakulásához. A progressziót jellemzi a systemás hypertonia súlyossága, a proteinuria megléte és a vese dysfunctio mértéke.

A farmakológiai terápiás intervenciók, mint pl. az ACE-gátlók, a vérnyomás csökkentése mellett mérséklék a proteinuriát. A chronicus veseelégtelenség különböző állatkísérleti modellein az ACE-gátlók renoprotectiv hatása több mechanizmusból tevődik össze: systemás és glomerularis hypertonia csökkentése, a renalis glomerularis sejtek hypertrophiás-hyperplasiás folyamatának gátlása, a proteinek glomerularis capillaris permeabilitásának csökkentése, a glomerularis extracellularis matrix accumulatio downregulációja, az inflammatorikus sejtresponsitas, a tubulointerstitialis fibroblasticus aktivitás és az interstitialis fibrosis súlyosságának csökkentése.

Az elmúlt években néhány olyan kontrollált klinikai vizsgálatot publikáltak, amelyekben nem diabeteses vesebetegekben hasonlították össze az ACE-gátlók és a konvencionális terápia vagy kalcium antagonisták hatását. Az ACE-gátlók hatékonyabban csökkentették a vérnyomást (2–5/3–8 Hgmm-rel alacsonyabb vérnyomást eredményeztek, mint a konvencionális terápia) és a proteinuriát 20–40%-kal mérsékeltek (egyéb szerek nem változtatták vagy növelték azt).

Az irodalomban 5, egy évnél hosszabb távú vizsgálat lelhető fel. Zucchelli (1992) captopril és nifedi-

pin hatását vizsgálta több mint 100 vesebetegben. Hasonló vérnyomáscsökkenés mellett csak a captopril redukálta az urinalis protein excretiót. *Hannedouche* (1994) vizsgálatában 100 hypertóniás vesebeteg kapott β -blokkolót vagy enalapril. A vesebetegség közel 50%-a glomerularis eredetű volt. Az enalapril szignifikáns antiproteinuriás hatása mellett a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásának rizikója 3,5-szeres volt a konvencionális csoportban. *Ihle* (1996) az enalapril versus placebo összehasonlítással igazolta, hogy az ACE-gátló késlelteti a veseelégtelenség progressióját.

Az AIPRI (The ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) tanulmányban a különböző etiológiájú (glomerularis, interstitialis nephritis, hypertensív nephrosclerosis, policystás vese, diabeteses nephropathia, egyéb) vesebetegeken a 3 éves benazepril kezelés javította a „renalis túlélést” – 53%-os veseátültetés szükségességének csökkenése –, elsősorban glomerularis, diabeteses nephropathia és ismeretlen eredet esetén.

A GISEN (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia) vizsgálatban 352 vesebeteg proteinúriájuk alapján két csoportba sorolták: 1–2,9 gramm/24 óra és > 3 gramm/24 óra. A placebo kontrollált vizsgálatban a ramipril csoportban a GFR csökkenés mértéke szignifikánsan alacsonyabb volt (0,53 ml/perc/hónap vs. 0,88 ml/perc/hónap).

Giatras (1997) metaanalízisében az ACE-gátlók kedvezőbb vérnyomáskontroll mellett előnyösebbnek bizonyultak a veseelégtelenség progressziójára proteinuriás vesebetegekben. A metaanalízis nem zárta ki, hogy a renoprotectio a jobb vérnyomáskontrollból is származhat. *Shulman* 238 beteg adataiból kimutatta, hogy a 83 Hgmm-es diasztolés vérnyomás kedvezőbb vesefunkciót biztosít, mint a 87 Hgmm. *Toto* 3,5 éves vizsgálatában a 81–87 Hgmm diaszt. nyomás bizonyult eredményesnek. Az AIPRI vizsgálatban a céldiasztolés vérnyomás 90 Hgmm volt. A benazeprillel kezelt 85 Hgmm alatti vérnyomásúakban jobb renalis túlélést észleltek.

A klinikai tapasztalatok alapján a residuais vesefunkció maximális megtartásához a 130/80 Hgmm érték

elérése ajánlható, mind nondiabeteses, mind hypertensív nephropathiában.

Együd Ferenc dr.

Neurológia

Az autoreaktív T sejtek aktiváció kiváltotta apoptózisának genetikailag meghatározott elmaradása, mint a sclerosis multiplex oka. Pender, M. P. (Department of Medicine, Clinical Sciences Building, Royal Brisbane Hospital, Herston, Ausztrália): *Lancet*, 1998, 351, 978.

Hipotézist felállítani egyszerre könnyű és nehéz. Egyrészt a jelen ismeretanyagból és a még nem vagy nem eléggé bizonyított elképzelésekből szabadjára engedett fantáziával egy elfogadhatónak látszó új rendszert lehet létrehozni. Másrészt nem szabad annyira eltávolodni a jelen ismeretektől, hogy az már az egész elképzelés elfogadhatóságát veszélyeztesse.

A *Lancet* március 28-i számában megjelent cikk szerzője – véleményem szerint – hihető hipotézist vázolt közleményében, mely a neves folyóirat „Hypothesis” rovatában jelent meg.

A sclerosis multiplex betegségről az elmúlt évtizedekben igen sokat tudtunk meg. Diagnosztikus eszközeinkkel igen nagy pontossággal tudjuk kiválasztani a klinikailag bizonyított, valószínű és lehetséges eseteket. A shubok terápiáját és megelőzését az új gyógyszerek és eljárások – az esetek egy részében – elérhetővé tették, mégis nagy érdeklődésre tarthat számot minden olyan közlemény, mely a betegség patomechanizmusát próbálja vázolni.

Szerző – más kutatókhoz hasonlóan – nem érti, mi az alapja annak a jelenségnek, hogy az idegrendszerbe bekerült aktivált T-lymphocyták, melyek miután valamilyen hibás felismerés alapján megtámadták az idegek myelin burkát és lebontását idézték elő, ezen tevékenységük után nem pusztulnak el, mint az egyébként egészséges egyéneken látható, hanem túlélve elszaporodnak és a „tett helyen” tartósan megfigyelhetők. Munkájában erre a jelenségre próbál magyarázatot, hipotézist találni.

Szerző több vonatkozásban összehasonlítja a betegséget a modellezé-

sére használt EAE-vel, a Kísérletesen létrehozott Allergiás Encephalomyelitis-sel. Megállapítja, hogy itt több állatfaj esetén az immunreakció lezajlása után az aktivált T-lymphocyták apoptosison – programozott sejtpusztuláson – esnek át. Ennek oka az lehet, hogy aktivált T-lymphocyták hatnak a központi idegrendszer nem hivatásos antigénprezentáló sejtjeire – így az asztrocitákra és mikroglia elemekre –, melyek emiatt nem bocsátanak ki olyan kémiai jelanyagokat, melyek a T-lymphocytákat elegendő mennyiségű interleukin-2 és Bcl-2-vel (B sejt lymphoma-2) kapcsolatos termékek termelésére készítenék, és amelyek – eddigi ismereteink szerint – a Fas mediált apoptosist gátolnák, így az apoptosist a T-lymphocytákban bekövetkeztetik.

Mivel szerző véleménye szerint valamilyen genetikai hiba miatt ez a T-lymphocytákon keresztül bonyolódó mechanizmus hibás, így ott ezek a sejtek nem pusztulnak el, hanem újabb lymphocytákat és macrophagokat hoznak a területre vagy direkt módon károsítják a myelint termelő és fenntartó oligodendroglia elemeket. Igaz ugyan, hogy találtak apoptotikus lymphocytákat sclerosis multiplexes betegekben, de ezek nem autoreaktív T-lymphocyták, hanem egyéb T-lymphocyták voltak, melyek apoptosist kortikoszteroid váltotta ki, másrészt előfordulásuk is lényegesen ritkább ezen betegekben.

Szerző válaszolni próbál arra a kérdésre, mi lehet az antigén az egyes immun encephalomyelitisekben. A Myelin Bázikus Protein (MBP) szerepeltethető az EAE-ben, ahol mind centrális, mind perifériás myelin károsodás megfigyelhető, minthogy ez az antigén mindkét helyen előfordul. Sclerosis multiplex esetén valószínűbb, hogy az antigén szerepét a proteolipid protein (PLP) játssza, mely a központi idegrendszer legtöbb helyen előforduló fehérjeje. Ha ilyen fehérjét tartalmazó anyagot visznek be kísérleti állatokba, azokban elsősorban központi idegrendszeri károsodások jönnek létre. Megfigyelések vannak arra, hogy javuló-romló, illetve másodlagosan progresszív kórképekben szenvedő sclerosis multiplexes betegek vérében levő T-lymphocyták ezen fehérje bizonyos részeire és nem a MBP-ra reagálnak proliferációval. Egerben és emberben

ez a PLP 180–209 peptid régió lenne az antigén, de csak a betegek 27%-ában fordul elő. Azt pedig, hogy a kezdettől fokozatosan romló kórfelmében ilyen antigén érzékenység nem mutatható ki, ezekben más – leginkább axonális – fehérje antigének szerepe feltételezhető. Az így elpusztuló axonok nem regenerálódnak, a kialakult tünetek nem javulnak. A csak demielinizációval járó esetekben viszont, ahol az axon működése megmarad, csak az ingervezetés romlik vagy blokkolódik átmenetileg, ott így mód van a klinikumban tapasztalt javulásra.

Ikervizsgálatokból ismeretes, hogy van genetikai prediszpozíció a betegség iránt. Feltehető, hogy ez a tényező befolyásolhatja az aktivált T sejtek apoptosist, mely így nem jön létre.

Szerző azt is megemlíti, hogy míg az EAE gamma-interferon segítségével lassítható és leállítható, addig ilyen kezelés a sclerosis multiplex fellobbanását okozhatja. Magyarázata szerint a jól működő T-lymphocyták és asztrocita, valamint mikroglia előfordulás esetén a gamma-interferon az apoptosist fokozódásához vezet, melynek folyamata sclerosis multiplex esetén károsodik és klinikai rosszabbodást idéz elő.

Véleménye szerint a betegség kiújulásához, a shubhoz az vezet, hogy a nyugvó T-lymphocytá populáció vírusinfekciók hatására proliferációnak indul, sőt a demielinizációs károsodásból felszabaduló anyagok mintegy láncreakcióként újabb proliferációt idéznek elő.

A közlemény végén szerző felsorolja azokat az elvégzendő vizsgálatokat, melyek igazolhatják feltételezésének jogosságát, így pl. differenciálni kell a központi idegrendszerben előforduló T-lymphocytákat és apoptotikus formákat keresni közöttük a liquorban is. Immuncitokémiai vizsgálatok igazolhatják, hogy a sclerosis multiplex betegek kevesebb apoptosist elősegítő faktort expresszálnak-e vagy pedig jelentős apoptosist gátló tényező figyelhető-e meg esetükben. Az is tisztázandó, vajon a betegek asztrocitái és mikroglia elemei nem termelnek-e jelentős mennyiségű, ún. együtt stimuláló molekulát. In vitro kísérletek igazolhatják majd, hogy a sclerosis multiplexesek véréből és liquorából izolált T sejtek a fent említett

sejtek jelenlétében mutatják-e az apoptosist jelenségét. Végezetül részletes genetikai vizsgálatok tisztázzák, hogy milyen kapcsolat lehet a nagy hisztokompatibilitási komplexek, a sclerosis multiplex vélhető genetikai kódja és a T-lymphocyták apoptosist előidéző és módosító tényezők között. Szerző szerint, amennyiben ezek a vizsgálatok igazolnák hipotézisének jogosságát, ez alapot adhatna olyan anyagok előállítására – megcélözva például a Bcl-2-t antiszenz oligonukleotiddal –, melyek helyreállíthatnák ezen sejtek apoptosissra való készségét, és így segíthetnék a betegség gyógyítását.

Járdánházy Tamás dr.

Paraneoplasztikus kisagy-degeneráció Hodgkin-kórban. Benzing, T. és mtsai (Abteilung Medizin IV der Medizinischen Universitätsklinik und Neurologische Universitätsklinik, Freiburg): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 493.

A paraneoplasztikus syndroma sokféle neurológiai tünetben nyilvánulhat meg, gyakran még a malignoma felismerése előtt.

30 éves, addig egészséges férfinak hirtelen kettős látása lett, majd néhány nap múlva pár percig gyengeséget érzett, a járása bizonytalanra vált és nehezen tudott hangot adni. Egy hónap alatt a neurológiai tünetek súlyos ataxiává fokozódtak, a beteg egyedül nem tudott enni, járni és támaszkodni nélkül ülni.

Az anamnézisben kizárták külföldi utazást, kullancscsípést, HIV- és egyéb fertőzést, munkahelyi ártalmat, toxint, drogot és alkoholt. A családi anamnézisből sem derült ki öröklődő neurológiai betegség.

A felvételnélkor a beteg jó általános állapotban volt. Az ideggyógyászati státusa: súlyos törzs-, álló-, járási és kétoldali végtagataxia, intenciós és fej-tremor, cerebellaris dysarthria, skandáló beszéd, dysdiadochokinesis, dysmetria, horizontális diplopia és kétoldali durva nystagmus.

Az anamnézis és a vizsgálatok súlyos cerebellaris ataxiát mutattak ki, valószínűleg para- vagy posztinfekciós vagy paraneoplasztikus kisagy-degeneráció következményeként, bár malignoma nem volt igazolható. The-

rapia: immunglobulinok és orálsan kortikoszteroid klinikai javulás nélkül.

13 hónap múlva a mellkas-rtg. mediastinalis tumort jelzett. A thoracotomia után elvégzett próba-excisio Hodgkin-kórt és a további vizsgálatok előrehaladt kisagy-atrophiat derített ki. Sikeres sugárkezelés után 3 évvel recidívát nem találtak, de a neurológiai állapot nem javult.

A paraneoplasztikus kisagy-degeneráció a Hodgkin-kór igen ritka szövődménye. A kezelés lehetőségei kiábrándítóak. Minden cerebellaris tünet esetén a beteg korától függetlenül paraneoplasztikus syndromára is gondolni kell, és azt ki kell zárni.

Kollár Lajos dr.

Agyi CT-képek értelmezése akut stroke esetén. Orvosok alkalmassága thrombolyticus kezelésre szoruló betegek kiválasztására. Schriger, D., Kalafut, M., Starkman, S. és mtsai (University of California at Los Angeles, USA): JAMA, 1998, 279, 1293.

Mivel intracranialis vérzés esetén a thrombolyticus therapia (TT) ellenjavallt, stroke esetén a korai CT-vizsgálat fontos feladata annak kizárása. Nem vérzéses, de nagy cerebrális infarctus is fokozott rizikót jelent vérzésre TT esetén. A tanulmány célja annak meghatározása, hogy mennyire megbízhatóan képesek sürgősségi ellátást végző klinikusok, neurológusok vagy általános radiológusok a CT-képek alapján felismerni az intracranialis vérzést. Vizsgálták, vajon ezen orvosok meg tudják-e különböztetni a CT-képeken azon finom jeleket, amelyek alapján a TT kontraindikált, el tudják-e differenciálni azoktól a képektől, amelyek esetén biztonsággal adható a TT. A szerzők egy nagy egyetemi kórház két éves agyi CT anyagából válogatták ki az intracerebrális vérzést és a korai infarctust mutató eseteket. Ezen kívül választottak meszesedéseket tartalmazó képeket, melyek vérzést, és régi infarctusokat, akut infarctust utánoztak. Azokat a képeket, ahol más elváltozás is észlelhető volt, vagy amelyeket nem lehetett egyértelműen diagnosztizálni, kihagyták a tanulmányból. A vérzéses eseteket könnyen és nehezen megkülönböztethető, az

acut infarctusos képeket könnyen, közepesen és nehezen felismerhető csoportba osztották. Összesen 54 képet választottak ki, melyből 15-öt kellett a különböző szakmai kongresszusok hallgatói közül toborzott orvosoknak kiértékelni. A tanulmányban 38 sürgősségi ellátást végző orvos, 29 neurológus és 36 általános radiológus vett részt. Azon kívül, hogy meg kellett mondaniuk, hogy mit látnak a képeken, a fő kérdés az volt, hogy adható-e a TT vagy sem. A sürgősségi betegellátást végző orvosok 67%-ban tudtak helyes választ adni arra, hogy mit látnak a képen, de csak 17% tudta 100%-os pontossággal a vérzést felismerni. Ugyanez az összevetés a neurológusoknál 83% és 40%, általános radiológusoknál 83% és 52% volt. A tanulmányból kitűnik, hogy a különböző szakorvosok nem egyformán képesek az intracranialis vérzések pontos diagnosztizálására CT-képek alapján. Felhívják a figyelmet arra, hogy a képzésben nagyobb hangsúlyt kell kapnia a cranialis CT-vizsgálatok értékelésének. Célszerű lenne azonban teleradiographicus módszerrel a képeket gyakorlott szakemberhez küldeni azonnali leletezésre.

Juharos Ágota dr.

Onkológia

A mammográfia érzékenysége a menstruációs fázistól függ. (Szerkesztőségi közlemény.) Abbasi, K. Br. Med. J., 1997, 315, 447.

A menstruációs ciklus második felében végzett mammográfia elvétheti az emlőrákot orális fogamzásgátlót vagy hormonpótló készítményt szedő nőkben. A szerző és mtsai 8887 menstruáló nőt, akiknek életkora 40–44 év volt, szűrték. Vizsgálataik arra utalnak, hogy a mammográfia gyakrabban vezet hamis eredményhez, ha a lutealis fázisban, a 15–28. nap között végzik a menstruáló nőkben. Ha a mammográfia eredménye negatív és a következő évben emlőrákot kóris-méznak, az előző vizsgálat hamis negatívnak tekintendő. A mammográfia specificitása 97%-os. Az eredményesség a follicularis fázisban (1–14a. nap) 60%-os és a lutea-

lis fázisban 49%-os. A különbségek a hamis negatív eredményekből adódnak a hormonkezelt nőkben. Az emlő szövete sűrűbb a lutealis fázisban. Ez is oka lehet a gyakoribb hamis eredményeknek a sárgatestfázisban.

Jakobovits Antal dr.

Axillaris blocdissectio klinikailag „node negatív” emlőráknál. Reuhl, Th. és mtsai (Klinik für Chirurgische Onkologie, Universitätsklinikum Charité, und Funktionsbereich Nuklearmedizin und Bereich Pathologie der Robert-Rössle-Klinik, Humboldt-Universität, Berlin): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 583.

Szerzők közleménye napjaink emlőcarninoma-sebészetének egyik előtérben álló kérdésével kapcsolatos vizsgálataikról számol be. Az irodalomban jól ismert ún. sentinel node (az „örsem nyirokcsomó”) biopsy izotópos localisálása utáni eltávolítása és histológiai feldolgozása segítségével kerülhető el a napjainkig rutinszerűen végzett axillaris blocdissectio. Szerzők anyaga ugyan még nem túlságosan nagy (96 betegen 77 sikeres vizsgálat), s a módszer bevezetésének tanulófázisában vannak, egyet lehet érteni azon véleményükkel, hogy 5 cm-nél kisebb emlőtumorok esetén e módszer segítségével mintegy 55%-ban kerülhető el az axillaris blocdissectio. Munkájukban reális algoritmust adnak a klinikai gyakorlat számára.

[Ref.: Hasonló vizsgálatok már a hazai irodalomban is történtek, referens tudomása szerint közlésre is kerülnek hamarosan az Orvosi Hetilapban.]

Besznyák István dr.

Roszzindulatú betegségben szenvedők orvosi felvilágosításáról. Schumacher, A., Volkenandt, M. és Koch, O. M. (Innere Medizin A, Medizinische Klinik und Poliklinik der Universität Münster, Dermatologische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität Hämatologisch Onkologische Abteilung Paracelsus Klinik Osnabrück): Dtsch. med. Wschr., 1998, 123, 573.

A nyugati világban – tegyük hozzá hazánkban is – az utóbbi években jelentősen változott a daganatos betegségben szenvedők felvilágosításával kapcsolatos gondolkodásmód. E betegek kezelésében elfogadott sebészi, chemoterapiás, radiotherapiás ténykedés mellett talán a legnehezebb feladatot psychés vezetésük, lelki támogatásuk jelenti. A közlemény körültekintően, elfogadható szemlélettel tárgyalja az orvosi felvilágosítás jelentőségét, annak onkológiai sajátosságait, a beteggel való kapcsolat kialakításának kérdését, a folyamat prognózisára történő felvilágosítás folyamatát és mértékét, az optimális terapia körvonalazását és a végső stádium nehéz időszakát. Mint fentebb említettem „universális receptet” ebben a rendkívül nehéz problémakörben adni nem lehet, a közlemény elgondolkodtató, hasznos információkat ad az olvasónak, hiszen ezekkel a problémákkal minden gyakorló orvos gyakran vagy ritkábban találkozhat.

Besznyák István dr.

Rheumatologia

A váll körüli fájdalom kezelésére vonatkozó kontrollált vizsgálatok módszeres elemzése: a beválasztás ismérvei, a kimenetel és hatékonyság megítélése. Green, S., Buchbinder, R., Glazier, R. és mtsai (Monash University, Melbourne 3186, Ausztrália): BMJ, 1998, 316, 354.

A szerzők azt a kérdést vizsgálták, hogy a váll fájdalma esetén alkalmazott mindennapos gyógyszeres kezelések mennyire hatásosak, az irodalomban fellelhető randomizált, kontrollált vizsgálatok adatainak elemzése (metaanalízise) alapján. A következő terápiás eljárásokat tárgyalják: szteroidmentes antirheumaticumok (NSAID); intraarticularis és subacromialis glucocorticosteroid injekció; per os glucocorticosteroid kezelés; fizioterápia; a váll altatásban végzett kímőzgatása; a váll nyújtása (hydro-dilatatio); sebészi beavatkozás. Módszerük: olyan irodalmi közlések számítógépes és manuális felkutatása, amelyben az eredményt vak módszerrel mérték le (randomizált, kontrollált vizsgálat). 58 tanulmány közül 31 felelt meg szelekciós is-

mérveiknek. Kizárták azokat, amelyben nem történt randomizálás, vak-módszerű értékelés.

Tapasztalataik: nem volt egységes szempont az irodalomban arra vonatkozólag, hogy milyen vállproblémákat vontak be a vizsgálódás körébe. Az eredmény leírására nem alkalmaztak egységes módszert. Emiatt a különböző vizsgálatokban kapott eredmények nem adhatók össze. Heterogén a terápiás eljárások skálája, a nyomon követés időtartama, hiányos az eredmények közlése, sokszor kicsi az esetszám, egyenetlen a közlemények színvonala.

Elemzésük összefoglalása: mindezek miatt nehéz megalapozott végkövetkeztetést levonni. Végül is egyetlen érvényes megállapítást tudtak csak megfogalmazni: a rotator-mandzsetta tendinitisében steroidmentes antirheumaticumok, illetve subacromialis befecskendezett glucocorticosteroid hatékonyabban javítják a váll abdukcióját, mint a placebo, azonban az előbbi két gyógyeljárás kombinálása nem javítja az eredményeket.

Végkövetkeztetésük: a ma rendelkezésükre álló adatok alapján nehéz arról nyilatkozni, hogy vállfájdalom („periarthrit humeroscapularis”) esetén mely eljárások hatékonyak. További kontrollált klinikai vizsgálatok szükségesek, valamint további kutatás arra vonatkozóan, hogy milyen egységes módszerrel lehetne a legmegbízhatóbban vizsgálni ezt a kérdést.

[Ref.: A gyorsan terjedő új irányzat, a bizonyítékon alapuló orvoslás – evidence based medicine – az irodalom kritikai elemzése alapján radikális segítséget ígér az orvosoknak abban, hogy csakis olyan vizsgáló- és gyógyító eljárásokat alkalmazzunk, melyeknek jogosultságát, sőt gazdaságosságát pontos tudományos adatok támasztják alá. Az empiria ma már önmagában nem elég. Kár volna, ha eme ígéretes törekvés szólammá, divattá silányulna, erre ugyanis számos példát láthattunk már, s éppen a reumatológia területén is. A jelen tanulmány nagy érdeme, hogy nem kívánja saját ideológiáját igazolni. Megmarad a szigorú tudományosság talaján. Nem titkolja el a tényt, hogy gyakran töredékes, elégtelen, nem szintetizálható adataink vannak egy-egy konkrét orvosi kérdéssel kapcsolatban.

Megfogalmazza a leszűrhető tanulságot, de azt is leszögezi, amit nem tudunk. Ez a kritikus-önkritikus megközelítés megnyerheti a gyakorló orvost, reumatológust és más érintett szakember bizalmát. Ajánlásai mértékadóak abban, hogy hatásukra megváltoztassuk mindennapi gyakorlatunkat, s például kiiktassunk tevékenységünkől olyan eljárásokat, melyek nem állják ki a többszörös tudományos elemzés próbáját.]

Temesvári I. Péter dr.

Bázisterápiás szerek kombinált adása a rheumatoid arthritis terápiájában. Wollenhaupt, J. és Zeidler, H. (Abteilung Rheumatologie, Zentrum Innere Medizin und Dermatologie, Medizinische Hochschule, Hannover): Dtsch. med. Wschr., 1997, 122, 1219.

A szerzők az egyes bázisterapeutikumok (SAARD, DMARD) áttekintése után összefoglalják a kérdés mai állását. Megállapítják, hogy az ún. lassan ható vagy bázisterápiás szerek alkalmazását korlátozza toxicitásuk, valamint az, hogy csak a betegek kis százalékánál lehet teljes remissiót elérni. Ezért gyakran van szükség a legújabb készítmények (pl. cyclosporin, citokinellenes antitestek stb.) adására, illetve bázisterápiás szerek kombinációjában történő alkalmazására. A reumatológiában ez a terápiás forma csak az utóbbi időben kezd előtérbe kerülni. A kombináció előnye: a különböző SAARD között szinergizmus lehet, javul a tolerancia, ill. csökken a mellékhatás a kombinációs készítmények kisebb dózisa miatt.

A kombinációs stratégia formái: 1. lépcsőzetesen növelni a kombinációban részt vevő készítmények számát, 2. „step-down bridge”: a széles kombinációs skálát fokozatosan csökkentve monoterápiára beállni, 3. „overlap and switch”: az elkezdett szer hatásának jelentkezése, de még nem kiteljesedése időszakában egy másik SAARD-ot is bevezetni, 4. „add-on therapy”: egy addig jól tolerált, de nem elég hatásos készítményhez egy új SAARD hozzáadása. A SAARD-ok kombinációja nem növeli a toxicitást, mellékhatást, azonban a hatásosság bizonyítására még további kontrollált vizsgálatok szükségesek.

A szerző 1984–1996 között, 952 beteg történt 8 kettős vak, prospektív vizsgálatot elemez a hatásosság és a toxicitás szempontjából. A kombinációban szereplő készítmények: D-Penicillamin (DPA), Hydroxychloroquin (HQ), im. arany (Au), methotrexat (MTX), azathioprin (AZA), ciclosporin (CIC), sulphasalazin (SASP) voltak különböző variációkban és dózisokban. Az alkalmazott dózisok: DPA 500 g/die, HQ 2–400 mg/die, Au 50 mg/hét, MTX 7,5–15 mg/hét, AZA 50–150 mg/die, CIC 2,5–5 mg/kg/nap, SASP 1000 mg/nap. A 8 közül egy esetben hármas kombinációt (methotrexat + sulphasalazin + hydroxychloroquin) alkalmaztak, a többi kettős kombináció volt. Eredmény: a kombináció 4 vizsgálatban jobb, 3-ban azonos, 1 esetben rosszabb volt, mint a monoterápia. A toxicitást a kombináció egyik esetben sem növelte meg. Az irodalmi tapasztalatok alapján a szerzők a következő kombinációkat ajánlják: első helyen MTX + HQ vagy SASP, második helyen MTX + CIC vagy MTX + HQ + SASP. Alternatív kombináció (pl. ha MTX nem adható): CIC + AU vagy AZA. Ezen kívül gyakori kombináció: AU + HQ vagy SASP vagy AZA + CIC. Hangsúlyozzák, hogy bázisterápiát csak reumatológus szakorvos kezdeményezzen, aki a beteg, illetve a betegség megfelelő ismeretének birtokában van. A megfelelő és kellően hatásos (pl. a RA progressiójának gátlása) SAARD-kombinációra vonatkozó állásfoglaláshoz további vizsgálatok szükségesek.

[Ref.: Ma már általánosan elfogadott, hogy amennyiben a RA diagnózisa biztos, akkor minél előbb el kell kezdeni a betegség agresszív terápiáját, hogy megakadályozzuk az ízületek irreverzibilis károsodását. Ennek legfontosabb eleme a bázisterápiás szerek korai adása akár monoterápiában, akár kombinációban. Hazánkban egyelőre kevés tapasztalat van a DMARD-ok kombinációjával.]

Genti György dr.

Toxikologia

A gyakorlatban fontos gombamérgezések. Seeger, R., Werbach, NSZK, Pädiat. Prax., 1998, 54, 97.

A gombamérgeket négy csoportba osztjuk:

1. A gyomor-bél csatornában helyi izgalmat, akut gastroenteritist vált ki a sátn-, pereszke-, csiperke-, gyűrűs tuskó-, korall-, galamb- és tejelőgomba. A gyenge méreghatásuk közvetlenül evés után, de 4 órán belül jelentkeznek: émelygés, hányás, hasfájás, hasmenés, amely diétára két napon belül meggyógyul. Exsiccosis kialakulhat.

2. A susulykák és tölcsérgombák muscarint tartalmaznak, és parasympathicomimeticus hatást fejtenek ki már 15–30 percen belül, csak ritkán 1 órával később. 6–24 órán át erős izzadás, nyál- és könnyfolyás, hasfájás, hányás, hasmenés, miózis, hypotonia, bradycardia, esetleg bronchospasmus jelentkezik légszomjjal. Kezeletlenül pár órán belül beállhat a halál. Therapia: Atropin i. v., folyadék és elektrolitok.

3. A hallucinogén gombák toxikus psychosist váltanak ki.

A csengettyűgombákban és egyes susulykákban található psilocybin 4–8 mg adagban megváltoztatja a megfelelő képességét, a gondolkodást és a hangulatot a tudat lényeges befolyásolása nélkül. 30–60 perc múlva álomszerű állapot jön létre. Euphorias vagy dysphorias hangulatban az idő és a tér kitágul optikai élmények kíséretében.

6–12 mg-os adagban már toxikus psychosist okoz. A személyiség szétesik, a test-séma elvész, a beteg 4–8 órán át hallucinációkat él át. Kezelésre ritkán van szükség. Hallucinogén okozta direkte halálesetet még nem észleltek. A psilocybin tartalmazó gombákkal mint kábítószerrel való visszaélés világszerte terjedőben van.

A légyölő- és párdücskalóca a GABA-agonista muscimolt tartalmazza. A gombák fogyasztása után fél-másfél óra múlva 4–8 óra hosszút vagy egész nap tartó toxikus psychosis lép fel, amely következmények nélkül gyógyul. A mérgezés kezdetben alkoholos kábulathoz hasonlít, később illúziók, hallucinációk, delírium, izomrángások, muló bénulások, görcsök és súlyos mániás állapotok lépnek fel, esetleg somnolentiával váltakozva, anticholinerg vegetatív tünetek kíséretében: tachycardia, midriasis és szájszárazság. Az epizód rendszerint aluszékonysággal fejeződik be. A prognózis jó.

A kezdeti szakban aktív szénnel, provokált hánytatással és gyomormo-

sással csökkenteni kell a mérge fel szívódását. A súlyos görcsöket diazepammal, az anticholinerg tüneteket physostigminnel kezeljük. Cholinerg megnyilvánulások esetén atropin adandó.

4. Parenchyma-toxikus gombák.

Az amatoxin a gyilkos galóca mérgeanyaga, Közép-Európában majdnem minden halálos gombamérgezés okozója. Ellenáll a hőnek és az emésztőenzimeknek. A RNS-polymerase II és vele a protein-synthesis gátlásával sejtelhalást idéz elő főleg a májban, a vesetubulusokban és a bél mucosájában.

Az amatoxinmérgezés két szakaszban zajlik le. Az első, a gastroenteritises stádium jellegzetes hosszú, 8–12, kivételesen 4 vagy 24 óra lappangás után jelentkezik 1–2 nap tartó hirtelen heves rizslészerű, néha véres hasmenés, hányás, görcsök alakjában, amely kezeletlenül gyorsan exsiccósít és halálos keringési elégtelenséget okoz.

Ha a beteg e szakaszt túléli, kb. egy napos relatív panaszmentes intervallum után a májnecrosis stádiuma következik: transaminase-emelkedés, májduzzanat, icterus, hasfájás, hypoglykaemia, véralvadási zavarok, majd a vesetubulusok necrosis is beáll. A halál leggyakoribb oka májkóma, alvadási zavar, pl. agyvérzés, uraemia és sepsis.

A hosszú lappangási idő miatt a terápiás lehetőségek igen korlátozottak. A mérget 3–4 óránként adott aktív szénnel, gyomor-bél mosással, provokált hányással és hasmenéssel kíséreljük meg eltávolítani. A folyadékot, az elektrolitokat és a hepatikus szakban az alvadási faktorokat pótoljuk. Veseelégtelenségben haemodialysist alkalmazunk. Tapasztalat szerint a nagy adag penicillin csökkenti az amatoxin toxicitását, a silibinin, a máriatövis-kivonat javítja a máj regenerációját.

Gyromitrin – papsapkgomba-mérgezés. E gomba értékes fűszer, amelyet főzéssel és a főzővíz elöntésével méregtelenítenek. A gombával szemben az érzékenység vidékenként és személyenként változik. A mérgezés hasonlít a gyilkos galóca-mérgezéshez. A tünetek 4–8, kivételesen 2–24 óra lappangás után jelentkeznek, enyhe esetben 1–2 napos gastroenteritis alakjában. A súlyos mérgezés májelégtelenséget okoz neurotoxikus tünetek kíséretében: fejfájás, nyugta-

lanság, delírium, hypotonia, láz, tónusos-klónusos görcsök, majd kóma.

Therapia: Aktív szénnel méregtelenítünk és tüneti kezelést alkalmazunk. Az enyhe mérgezés néhány napon belül következmények nélkül gyógyul, súlyos eset után maradandó májkárosodást figyeltek meg. A betegek kb. 10%-a az első napokban májkómában meghal.

Orrellanin – pókhálógomba-mérgezés. 3–14 nap lappangás után fejfájás, levertség, szomjazás, ágyékfájdalmak, poly-anuria jelentkeznek, a szérum-kreatinin emelkedik. A gomba tubulointerstitialis nephritist vált ki. A beteg uraemiában vagy idült nephritisben hal meg. A teljes felgyógyulás nem valószínű, de ma, a tartós dialízis és a veseátültetés korszakában már alig szabad halálozásnak előfordulnia.

Nem valódi gombamérgezések.

A gomba trehalose disaccharidot tartalmaz. A trehalase enzim veleszületett hiánya esetén a belekben erjedés keletkezik, és hasmenés lép fel. A gombás ételek könnyen romlanak és különféle kórokozónak a táptalaja. Allergiás reakciókat, urticariát, asthmát is kiválthatnak.

A ráncos tintagomba coprint tartalmaz, amely nem mérge, de gátolja az aldehiddehydrogenaset. Ha e gombával együtt, vagy 2–4 napon belül alkoholt fogyasztunk, felhalmozódik a normálisan rövid életű alkoholmetabolit acetaldehyd, amely antabus-syndromát vált ki. Pár percen belül, legfeljebb 2 óráig az arc és a felsőtest kipirul, hőhullámok, tachycardia, vérnyomásesés, szédülés, émelygés és fémess szájíz jelentkezik. Kezelésre alig van szükség. A diagnózist megnehezíti, ha a beteg már két nappal korábban ette a gombát, és azt már el is fejejtette. A gombaevés előtt megivott alkohol nem váltja ki a syndromát. Néha más gombák is okozhatnak alkoholintoleranciát.

[Ref.: A téma annyira fontos, hogy a felelevenítése mindig időszerű.]

Kollár Lajos dr.

Intenzív betegellátás

A heparin előnye a perifériás vénás és artériás kanülökben: randomizált, kontrollált vizsgálatok rendszerező áttekintése és metaanalízise. Ran-

dolph, A. G., Cook, J. D., Gonzales, C. A. és mtsa (Departments of Pediatrics and Anaesthesia Children's Hospital and Harvard Medical School Multidisciplinary Intensive Care Unit Boston, MA, USA): BMJ, 1998, 316, 969.

A kórházban ápolott betegek túlnyomó többsége gyógyszerelési és diagnosztikus okokból valamilyen vénás és/vagy artériás út biztosítása miatt tartott kanülálásra szorul. Az ezzel kapcsolatos szövődmények, nehézségek ismertek, a probléma a nagy esetszám miatt jelentős. A vizsgálat célja annak tisztázása, milyen hatása van a heparinnak a perifériás vénás és artériás katéterek használatához kötött szövődmények megelőzésére és a katéterek használhatóságának időtartamára.

Folyamatos vagy intermittáló heparininfúzió hatásával foglalkozó, 1974–1997 között megjelent 26 randomizált, kontrollált vizsgálat kritikus elemzését és metaanalízist terveztek. A beválasztási feltételeknek (randomizált, kontrollált klinikai vizsgálat, felnőtt- és gyermekpopuláció, a katéteren keresztül folyamatos vagy intermittáló heparinadagolás heparint nem tartalmazó folyadékkal szemben, kimeneteli elemzések a használhatóság időtartamára, vénagyulladás, elzáródás és infúziós hibák előfordulására) 13 perifériás vénás és 2 perifériás artériás kanülökkel foglalkozó tanulmány felelt meg. A vizsgálatok értékeléséhez a populációs adatokat, a beavatkozások és a szövődmények előfordulási jellemzőit, valamint a metodikai minőséget elemezték.

A katéter használhatóságát órákban fejezték ki, eltávolítási kritérium az átmoshatatlanság volt. A katéter-trombus tapadó vagy elzáró lehetett. A vénagyulladást annak klinikai jelei alapján állapították meg. Infúziós hibának a használhatóság elvesztése, flebitisz vagy paravazáció számított, amelyek miatt a kanült el kellett távolítani. Kizárták a heparinbevonatú kanüloket használó vizsgálatokat.

Intermittáló heparinadagolás leggyakrabban 10 vagy 100 U/ml oldat legalább 6–12 óránkénti alkalmazását jelentette. Külön vizsgálták az 1 U/ml folyamatos infúzió hatását.

Eredményeik szerint a perifériás vénás katéterek zárása 10 U/ml koncentrációjú heparinoldattal nem elő-

nyösebb a normál sóoldat használatánál, nem előzi meg a katéterek eldugulását és a vénagyulladást, nem javítja a kanül használhatóságát sem. Amikor a heparint 1 U/ml koncentrációban folyamatosan adagolták, csökkent a flebitisz kockázata, növekedett a kanül használhatóságának ideje, az infúziós hibák csökkentek.

Az artéria radiális kanülok használhatósága és a dugóképződés megelőzése szignifikánsan javult heparininfúzió (0,25–5 U/ml) mellett, alapinfúzióként a normál sóoldat kedvezőbbnek bizonyult, mint az 5%-os glukóz. Heparinon kívül más vegyületek, így papaverin vagy 1,4%-os Nacitrát is alkalmas a kanülok élettartamának növelésére.

A következtetés szerint a heparin esetleges mellékhatásai miatt, a katéterhez kötött komplikációk megelőzése szempontjából hatástalan alacsony dózisú intermittáló vénás adagolást kerüljük, a folyamatos infúziót részesítsük előnyben. A 100 U/ml koncentrációjú heparinoldat intermittáló adásának esetleges előnyeit a kis esetszám alapján eldönteni nem lehet, további vizsgálatokat ajánlanak.

Az artériás kanülok fenntartására alacsony heparinkoncentrációjú sóoldat alkalmazását javasolják. A heparin alkalmazásának ellenjavallata esetén alternatív vegyületek is szóba jönnek.

Darvas Katalin dr.
Molnár Zsuzsanna dr.

Kritikus állapotú betegek folyadék reszuscitációja kolloid vagy krisztalloid oldatokkal. A randomizált tanulmányok rendszerezett áttekintése. Schierhout, G. (Institute of Child Health, University College London Medical School, London), Roberts, I.: BMJ, 1998, 316, 961.

Súlyos állapotban levő, hypovolae-miás betegek folyadék reszuscitációja az akut egészségügyi ellátás fontos részét képezi. A volumenpótlás megfelelő időzítése mellett a kérdés az, hogy kolloid vagy krisztalloid oldatokat adjunk. Az Amerikai Kórházi Konzorcium ajánlása szerint a kolloid oldatok használata javasolt haemorrhagiás shockban a vérkészítmények megérkezéséig, valamint nem haemorrhagiás shockban kezdeti krisz-

talloid infúziót követően. Egy 1995-ös amerikai felmérés szerint a kolloid oldatokat a fenti ajánlásnál jóval gyakrabban alkalmazzák.

Tekintettel arra, hogy a két különböző oldatnak eltérő élettani hatásai vannak, több metaanalízis is foglalkozott a kolloidok és a krisztalloidok mortalitásra gyakorolt hatásával. Az előző vizsgálatoktól eltérően jelen felmérés áttekint minden olyan 1997 júniusáig megjelent kontrollált vizsgálatot, amelyben traumatizált, égett, sebészi beavatkozáson átesett vagy egyéb súlyos állapotba került (pl. szepszis) betegnél végeztek folyadék reszuscitációt. A 19 feldolgozott tanulmányban a kolloid és krisztalloid oldatokat hasonlították össze a csak krisztalloid oldatokkal történt volumenpótlással.

A mortalitási adatok értékelésében 1315 beteg szerepelt. A két – egyébként minden tekintetben összehasonlítható – csoportban a kolloidok esetén 24%-os, a krisztalloidok esetén 20%-os abszolút mortalitási kockázat volt kimutatható. Ez az eredmény elmentmond a Velanovich által végzett metaanalízisnek, amely szerint a nem traumatizált betegeknél a kolloid oldatok előnyös hatással vannak a mortalitásra. Jelen vizsgálatban egyik betegcsoportban sem (beleértve az égett betegeket is) sikerült előnyös hatást kimutatni a kolloidok javára.

A 4% abszolút mortalitásnövekedést és a kolloidok magas árát figyelembe véve nem igazolható ezek kiterjedt alkalmazásának szükségessége.

Gyetvai Róbert dr.

Antiinflammatorikus citokin profil és halálozás lázas betegeknél. van Dissel, J. T., Langevelde, P., Westendorp, R. G. J. és mtsai (Department of Infectious Diseases, Leiden University Medical Centre, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, Netherlands): Lancet, 1998, 351, 950.

Családvizsgálatok, egészséges egyéneken, egypetéjű ikreken és szepszisen tett megfigyelések azt mutatják, hogy a pro- és antiinflammatorikus citokinek termelődését nagyfokban befolyásolják genetikai tényezők. Lehetséges, hogy a gyulladást kiváltó ingerre létrejövő, veleszületett módon

is meghatározott citokin profil jelentősen befolyásolja a fertőzés kimenetelét. Állatkísérletekben a kérdést már részletesen tanulmányozták. Emberben azonban keveset tudunk arról, hogy milyen tényezők határozzák meg a citokin kaszkád gyulladás elősegítő vagy gátló irányba történő fejlődését és arról, hogy ez mennyiben határozza meg a fertőzések kimenetelét. A szerzők azt vizsgálták, hogy van-e kapcsolat az antiinflammatorikus citokinek és az infekciók kedvezőtlen kimenetele között. Vizsgálataikba 464 beteget vontak be, akik láz (38,2 °C feletti testhőmérséklet) miatt kerültek válogatás nélkül kórházi felvételre. Felvételtkor plazma IL-10 és TNF α meghatározásra került sor, a láz eredetének klinikai és mikrobiológiai vizsgálata mellett.

A 464 beteg közül legalább 399 esetben volt fertőzés a láz oka. 33 beteget vesztek el, átlagosan 11 napos kezelés után. Az IL-10 koncentráció szignifikánsan magasabb volt a meghaltakban (medián 169 pg/ml), mint a túlélőkben (88 pg/ml, $p = 0,042$).

Halálozás gyakrabban fordult elő az emelkedett IL-10 koncentrációjú csoportban (relatív kockázat: 2,39). 406 beteg keringése nem romlott az első 24 órában, ezek közül a túlélőkhöz képest magasabb IL-10 és alacsonyabb TNF α koncentráció volt mérhető azokban, akiket végül elvesztettek a vizsgálati idő alatt. Az IL-10/TNF α hányados magasabb volt a meghaltakban (medián 6,9), mint a túlélőkben (3,9, $p = 0,040$). A hányados azokban a betegekben volt a legmagasabb (21,5), akik úgy haltak meg, hogy alapbetegségükre nem derült fény. Az IL-10, TNF α szintek változásait nem lehetett az életkorral, nemmel vagy a láz időtartamával magyarázni. 379 betegben IL-6 meghatározást is végeztek. A medián IL-6 szint szignifikánsan magasabb volt az elvesztett betegekben, mint a túlélőkben (186, ill. 52 pg/ml, $p < 0,001$). Az első 24 órában bekövetkező keringésromlás esetén szintén nagyobb IL-6 koncentráció volt mérhető, mint anélkül (139, ill. 53 pg/ml, $p < 0,001$). A felvételtkor az 50 percentil (56 pg/ml) alatti IL-6 értéket mutató, azaz kevésbé súlyos betegeket külön vizsgálták. A medián feletti érték

esetén magas plazma IL-10 szint mellett lényegesen nagyobb (2,62-szeres) volt a halálozás kockázata, mint az alacsony IL-10 szint esetén.

A korai szisztémás gyulladásos reakció során talált antiinflammatorikus (IL-10) dominanciájú citokin válasz a fatális kimenetel egyik előhírnöke lehet. Az egyéb citokinekkel ellentétben az IL-6 és a fertőzés kimenetele közötti kapcsolatot már sokan leírták. Jelen szerzők is észlelték, hogy a magas IL-6 koncentráció fokozott halálozással jár, ami aláhúzza a mérés hasznosságát a klinikailag súlyos esetekben. Az alacsony IL-6 szint esetén, mely a korai szisztémás gyulladásos reakcióra utal, az antiinflammatorikus citokin mintázat gyakran társult fatális kimenetellel. A szerzők eredményei, másokéval együtt, szintén megkérdőjelezzik a proinflammatorikus citokin válasz gátlás hatásosságát a szepszis kezelésében. A TNF α hatásának gátlása például a keringő citokinek összetételében gyulladás gátló dominanciát eredményez, mely az infekció kiújulását és a lázas betegség halálos kimenetelét eredményezheti. Ismertek olyan esetek, melyekben a keringő TNF α csökkentésére irányuló kezelési stratégiák fokozott szövetskárosodáshoz és halálhoz vezettek. Állatkísérletek adatai alapján a TNF α nélkülözhetetlen a fertőzések elleni válasz kialakításában. Súlyos pancreatitisben szenvedő betegekben a proinflammatorikus citokinek koncentrációjának csökkentése halálos kimenetellel társult. Ezek a megfigyelések arra utalnak, hogy nem szabad széles körben alkalmazni proinflammatorikus citokint gátló terápiát szepszises betegekben. Nem ismertek azok a mechanizmusok, amelyek meghatározzák a különböző gyulladás serkentő és gátló citokinek mennyiségét és arányát, és nem ismert ezek időbeli alakulása az egyes betegségekben. Az alvadási és komplement rendszer aktiválódásában például a proinflammatorikus citokinek termelődését szorosan követi az antagonisták szintézise. Jelen munka azt mutatja, hogy az antiinflammatorikus IL-10 korai magas szintje magasabb halálozással társul. A jövőben meg kell határozni, hogy mely keringő citokin koncentrációjának mérése a megfelelő, és mi-

lyen anti-/pro-inflammatorikus citokin arány jelzi a legjobban a szepszis kialakulását.

ifj. Kalabay László dr.

A humán tumornekrózis faktor α -el lenes antitest hatásossága a szepszis shock kezelésében – kettős vak, randomizált, kontrollált tanulmány. Abraham, E., Anzueto, A., Gutierrez, G. és a NORASEPT II Study Group további résztvevői (Levelezési cím: Dr. Edward Abraham, Division of Pulmonary Sciences and Critical Care Medicine, Box C272, University of Colorado Health Sciences Center, 4200 East Ninth Avenue, Denver, CO 80262, USA): Lancet, 1998, 351, 929.

Az Amerikai Egyesült Államokban évente 500 000 szepszis fordul elő, melyet Gram-negatív és Gram-pozitív baktérium, ill. gomba okoz; az esetek felében volumenpótlásra nem reagáló hipotenzio (shock) alakul ki. A szepszis shock a leggyakoribb halálok az intenzív osztályokon az Egyesült Államokban, a mortalitás aránya a széles spektrumú antibiotikumok és a szupportív kezelés ellenére is 40–70%-ra becsülhető. A klinikai kép alapján nehéz a kórokozót azonosítani szepszis shockban, ezért minden olyan terápiás lehetőség figyelmet érdemel, melyet a kórokozótól függetlenül, korán el lehet kezdeni. A szisztémás gyulladás és szervműködési zavar kialakulása összetett folyamat, melyben a tumornekrózis faktor α -nak (TNF α) alapvető szerepe van. Ez a citokin tehető felelőssé a szepszis és a szepszis shock számos manifesztációjának kialakulásában, így vérnyomáscsökkentést, az alvadási folyamat aktiválódását, szerv- vagy szervrendszer-károsodást okoz. Állatkísérletek és két nagy klinikai tanulmány eredményei azt mutatják, hogy az egerekben termelt, anti-humán TNF α monoklonális antitest (TNF α MAb) csökkenti a shockos és szervműködési zavart mutató betegek halálozását.

Jelen munka szerzői randomizált, placebokontrollált, kettős vak, prospektív elemzési módszerrel kiegészített vizsgálatukban tovább kívánták elemezni a TNF α MAb kezelés hatásosságát és biztonságát szepszis

kus shockban. Az USA és Kanada 105 kórházában 1879 beteg kapott egy alkalommal vagy 7,5 mg/kg TNF α MAb-t infúzióban vagy placeboként 0,25%-os humán szérumból albumint. A kimenetelt a 28 nap múlva mérhető mortalitásban állapították meg. A vizsgálat kezdetén a TNF α MAb-val és a placeboval kezelt csoport megegyezett az életkor, testsúly, a nemek aránya, az APACHE II score, a shock kezdete és a kezelés megindítása között eltelt idő, a hipoperfúzió okozta tünetek (tudatállapot megváltozása, hipoxia, metabolikus acidózis, oliguria, vérárvadási zavar) és a mikrobiológiai vizsgálatok eredménye tekintetében. A TNF α MAb-t kapó 948 betegből 382 (40,3) halt meg 28 nap alatt, míg a placebo csoport 930 betegéből 398 (42,8%) – a különbség nem volt szignifikáns. Nem volt kapcsolat a TNF α MAb kezelés és a shock szakaszának kifejlődési sebessége, vagy a későbbiekben történő fellépés megelőzhetősége között. Azoknak a betegeknek a túlélését sem javította a TNF α MAb kezelés, akiknek 1000 pg/ml feletti plazma IL-6 koncentrációjuk vagy kimutatható keringő TNF α szintjük volt. Egyedül a vérárvadási zavar kialakulása (de egyéb szervkárosodásé már nem) volt szignifikánsan csökkent a TNF α MAb csoportban. A kezelt csoportban 54,1%-ban, a placebo csoportban 55,2%-ban léptek fel súlyos mellékhatások (új szervkárosodás a kezelés alatt és halálos kimenetel).

Két további vizsgálatban (INTERSEPT és NORASEPT I) az egérből származó TNF α MAb kezelés jelentősen javította septicus shockban a túlélést és a folyamat visszafordíthatóságát. A jelen tanulmány eltérő eredményeit a szerzők részben azzal magyarázzák, hogy az említett vizsgálatok óta eltelt időben az intenzív ellátás tovább javult, részben pedig azzal, hogy a vizsgált betegpopuláció talán túl heterogén volt. Létezhetnek olyan alcsoportok, melyekben a túlélést valóban jelentős mértékben javítaná a TNF α MAb kezelés, de ilyeneket nem sikerült meghatározni. Az eredmények az egyéb, nem pusztán TNF α gátláson alapuló terápia jelentőségét húzzák alá.

ifj. Kalabay László dr.

Sportorvostan

Idősek fittsége és fizikai aktivitása. van Heuvelen, M. J. G. és mtsai (Univ. of Groningen, Hollandia): Med. Sci. Sport Exerc., 1998, 30, 434.

A WHO definíció szerint a fittség a kielégítő képesség izommunka végzésére, melynek komponensei a kardiovaszkuláris állóképesség, az izomerő, a hajlékonyság, egyensúlyérzés, kézügyesség, mozgás és mozdulategyorsaság és reakcióidő. Az idősekre vonatkozó kutatások nagy részében a minta vagy nem reprezentatív, az összehasonlítás nem megfelelő csoportokkal történt, s az állóképességen kívül a többi készséget, különösen az egyensúlyérzést és a hajlékonyságot nem szokták mérni. Vannak szerzők, akik a mozgásgyorsaságban és reakcióidőben nem találtak különbséget az aktív és inaktív csoportok között, az aerob kapacitás terén természetesen az aktívak kitűnnek.

A jelen vizsgálat a közösséget reprezentáló mintán, az 57 éven felüli nőkön és férfiakon az aktív és nem aktív közötti különbségeket mérte fel. Groningenben a Longitudinal Aging Study résztvevői (5279 személy) közül hívták meg 770-et, közülük 559 részt is vett, mint várható volt, a fizikai képességeikben korlátozottabbak maradtak ki, ennek ellensúlyozására a Fizikai Funkcionális Skálán (Med. Care, 1988, 26, 724–735.) alacsony értékeket elért 65 személlyel egészítették ki a mintát, így 624 személy mért adatait dolgozták fel.

A Groningen Fitness Test for the Elderly kimért pályán való gyaloglásból áll, 3 percenként 1 km/ó-val növelt sebességgel, az eredményt a 16,7 méteres szakaszok megtételével jellemezték. Az „ülve elnyúlás teszt” a csípő és a gerinc hajlékonyságának jellemzésére, a „botot a fej felett a háthoz vinni” a vállöv nyúlékonyságának leírására, a markolóerő a félperces egyensúlyozás billegő tálcán, 40 doboz átrakásának gyorsasága a kézügyesség jellemzésére és az egyszerű vizuális reakcióidő került mérésre. A szabadidős fizikai aktivitást Minnesota-kérdőívvel becsülték fel, és a könnyű, a mérsékelt, a nehéz és az összes energiafelhasználást komputálták Kcal-ban. A fenti tesztek korrelációit 16–71 esetszámmal validálták a mért aerob kapacitással

(0,5–0,7-es r), a 2 km gyaloglástereszt eredménnyel [Ref.: Ezt a próbát a fűredi kardiológuskongresszusok résztvevői megtapasztalhatták] és a többi próbában is elfogadott standard metodikákkal.

A legkedveltebb aktivitások a gyaloglás, kerékpározás és kertészkedés, az intenzívebbek közül a gimnasztika és úszás. Csúpán 7% férfi és 16% nő volt inaktív. A korral – 57 és 82 év között – az összes energiafelhasználás a mozgással a napi 180-ról a felére csökkent a férfiaknál, 150-ről 25-re a nőknél. Az egyensúly kivételével az összes többi jellemző szorosan korrelál az életkorral. A mozgásos aktivitással az erő és a vállöv nyúlékonysága kivételével a többi jellemző szorosan korrelál. Az aktivitás és a fittség komponensek közötti kapcsolat zömmel a „könnyű” aktivitásra vonatkozik, a „nehéz” aktivitás a gyaloglásteljesítményben hoz előnyöket. Ez megfelel a jelenlegi álláspontnak, miszerint a könnyű aktivitás is előny, annak az űzését (is) kell szorgalmazni (JAMA, 1995, 273, 402–407.).

A szabadidős testmozgás általános, kortól nem függő, pozitív hatása igazolódott e vizsgálatban is.

[Ref.: Népegészségügy, egészségpolitika szempontjából nagyon fontos, hogy a csekély aktivitást is üdvözljük és mozdítsuk elő, ám igazolható egészségvédő hatása a heti 2000 Kcal-t elérő aktivitásnak van. Az edzetlen ember kényelmes „sportoltatása” óránként hozzávetőleg 300 kilokalóriányi energiát igényel, így indokolt az edzésszerű mozgásprogramokat is javasolni, ezekkel érhető el a „közepes” fittségi kategória, hiszen legalább ez lenne kívánatos mindenki számára.]

Apor Péter dr.

A felső és az alsó végtaggal végzett, relatív azonos terhelés hatásai a keringésre és légzésre. Faria, E. W., Faria, I. E. (Calif. State Univ. Sacramento): J. Sports Sci., 1998, 16, 309.

A karral végzett azonos munka „nagyobb élettani erőfeszítéssel” jár: magasabb pulzus, vérnyomás, percventiláció kíséri (Collett és Liljestrand, 1924). Magyarazatul a kisebb izomtömeget, perifériás ellenállás növekedését, kisebb vénás visszaáramlást,

nagyobb statikus tényezőt, nagyobb szimpatikus tónust feltételeztek.

A leggyakrabban a kézi („kurbli”) ergométert használták a terhelésre, amely eléggé természetellenes mozgás, sok energiát igényel a testtorzó tartása, így az oxigénigény jelentős része a karon kívüli izommunkára kell. Ezért olyan protokollt találtak ki, amelyben a maximális izomerőt mérve a combon és karon, annak azonos hányadát igénylő izommunkát végeztették. Az evezést használták e célra: a csak karral evezés és a csak combnyújtás élettani következményeit regisztrálták. Az aerob kapacitást kérekpáron mérték.

A háromszor megismételhető maximális erő kifejtést lábpadon, illetve evezős karhúzáskor mérve, annak 20%-ával végeztették az evezős gyakorlatot. Így 12 percen át fenntartható volt a „reciprok teszt” is, amikor a láberő 20%-ával dolgozott a kar és a karerő 20%-ával a láb. Csak karral, csak lábbal, karral-lábbal és a „reciprok terheléskor” lábbal-karral történt az összesen négy tesztelés 12 evezős nő részvételével, 40-es csapásszámmal.

Karral (27 watt) 17,5 ml/kg/perc, lábbal (66 watt) 17,3 ml/kg/perc oxigént igényelt a gyakorlat. Karral-lábbal (94 watt) 38, a „reciprok” lábbal-karral terheléskor (94 watt) 42 ml/kg/perc oxigént használtak.

Csak a reciprok terheléskor volt kiugróan magas a percventiláció és a pulzusszám, ekkor az aerob kapacitás 82%-át elérte a terhelés.

Csak akkor okoz magasabb pulzust és élettani reakciókat a karral végzett izommunka, ha a relatív intenzitása nagyobb, mint a test többi izmainak relatív igénybevétele.

[Ref.: Az ilyen élettani vizsgálatok különös fontosságát az adja meg, hogy az utóbbi években mind a szívbetegségek, mind a COPD-sek rehabilitációjában alkalmazni kezdik a felső végtaggal végzett terheléseket is.]

Apor Péter dr.

Orvosi ellátás az 1996-os olimpián. Wetterhall, S. F. és mtsai (Ctr. for Dis. Contr. Prev., Atlanta): JAMA, 1998, 279, 1463.

A nagy tömegek egészségügyi ellátására példa az Atlantai Olimpia, ennek tanulságait foglalja össze a szer-

zőcsoport. Az adatfeldolgozást a korábbi olimpiákhoz képest olyan szempontból is elvégezték, hogy az ellátottak nézők, akkreditált résztvevők, sportolók vagy segítők voltak-e. Az ellátást 3364 önkéntes, ezen belül 664 orvos, 474 nővér, 246 paramedicinális (mentős), 242 sürgősségi technikus, 441 vöröskeresztes, 796 egészségügyi kiképző, 128 fizioterapeuta és masször, 30 fogász, 20 podiáter és 335 adminisztrátor segítette. Az olimpiai falu megnyitásától egy 2250 négyzetméter alapú poliklinika (NMR is!), nyolc atlantai nagy kórház és a környékbeli kórházak álltak rendelkezésre. A 24 versenyhelyszínen a nézők ellátására 84, és 11 további helyszínen volt segélyhely, ezenkívül a nézők között állandóan keringett kétfős ellátó csoport, 20 000 nézőre egy.

Az összköltség 4,36 millió dollár volt, a poliklinika ebből 1,46 milliót igényelt. Negymilliónyi eszközt és anyagot a gyártó cégek adtak, a használatlan eszközöket visszaadták utána, egy részüket a városi létesítmények kapták meg. Az ellátottak számára az elsősegély ingyenes volt, a többi költség a biztosítások szerint terhelte az érdekelteket.

Július 7. és az augusztus 4-i zárónap között kétóránként faxon jelentette minden ellátóhely az eseményeket. Minden ellátásról szabványjelentés készült, ezt korábbi négy, Atlában zajlott nagy versenyen próbálták ki, s ez tartalmazta az ellátottak hovatartozását is. A centrumban folyamatosan vitték komputerre az adatokat és naponta összesítést adtak ki. Ebben nem szerepeltek az egyes országok saját orvosai által ellátottak és azok költségei, de a poliklinika egyes szolgáltatásait (fogászat, NMR) ők is igénybe vették.

Összesen 44 142 személyről készült adatlapot dolgoztak fel. 76,2%-uk a nézőkből került ki, 7,8%-ot a mozgó egységek láttak el, a sportorvosi ellátóhelyek forgalma 16%-ot tett ki. Természetes, hogy az olimpiai versenyek megnyitó napjától nőtt meg a forgalom ugrásszerűen. Orvosi ellátást 10 715 személy igényelt, a versenyek ideje alatt átlag napi 537. 32,5%-uk a nézőkből, 30,6%-uk az önkéntes segítők közül, 16,8%-uk a sportolókból került ki, ismételt ellátást a résztvevők igényeltek. 26 és 43 év közötti csoportátlagéletkor adódott.

A diagnózisok gyakorisága: húzó-dás-ficam 13%, felső légúti infekció, hűgörcs és dehidráció, zúzódás-horzsolás, hányás. A nézők között a hőártalom volt a leggyakoribb, főleg az első napokban. A poliklinikára 569 személyt, kórházba 432 személyt szállítottak, 271 igényelt sürgősségi ellátást (hőártalom, sérülés, szívpanaszok). Utóbbiak miatt három esetben kellett reszuscitálni, egy esetben ez sikertelen volt. Nyolc infarktus (ketten angioplasztikán, ketten bypasson estek át ezt követően), sportsérülések, gyomorvérzés, vesekő, 7 infekció (két malária), három tüdőembólia fordult elő.

Az összesen 178 367 közreműködő közül minden száz személyből 3,8 vette igénybe az egészségügyi ellátást. A sportolók aránya ebben 16,2%, az önkéntes segítők 2,0% volt. A jegyeladásokból számolva a versenyhelyszíneken 22,9/10 000 fő volt az egészségügyi szolgáltatások használata.

A mintegy 8 millió személyt vonzó rendezvény kétszer akkora látogatottságú volt, mint a Los Angeles-i olimpia, az utóbbinál 5516 ellátás történt, az ellátás igénybevétele hasonló volt: 16/1000.

Apor Péter dr.

Repülésorvostan

Az ember alvásának és circadian ritmusának megváltozása ürrepüléskor. Rövid közlemény. Gundel, A., Polyakov, V. V. és Zulley, J. (DLR Inst. of Aerospace Medicine, Cologne, Germany; Inst. for Biomedical Problems, Moscow, Russia and Psych. Clin. Univ. of Regensburg, Germany): J. Sleep Res., 1997, 6, 1.

Alvási panaszok figyelemre méltóan gyakoriak az ürrepülőknél, de az egyes alvási paraméterek következetes változásairól eddig nem számoltak be a szerzők.

Az alvási zavaroknak számos okuk lehet: fényfelvillanások észlelése, amikor nagy energiájú protokok ütköznek a retinába, emocionális stressz, erős munkaterhelés, abnormális munkautemezés, hőmérsékleti kényelmetlenség, zaj, izomfájdalom vagy nem megfelelő hálózás. Ugyanígy az alvás és a circadian óra szabályozásának a fiziológiai

bázisában bekövetkező változások is eredményezhetnek alvási zavarokat.

Az űrben tartózkodó ember circadian rendszerét eddig nem vizsgálták, egyedül Gundel és mtsai (1993) találtak egy asztronautánál 2–3 órás fáziskésést, de mivel ő csak nyolc napig tartózkodott a világűrben, nem lehetett megállapítani, hogy a késés konstans fáziseltolódás volt-e, vagy szabaddon futó circadian ritmus kezdete.

A jelen 30 napos vizsgálatban négy asztronauta vett részt, életkoruk: 39, 47, 52 és 53 év (no. 1, 2, 3, 4). Négy héttel a kilövésük előtt alapvizsgálatok történtek az alvási és a testhőmérsékletre vonatkozólag. A kísérlet a MIR állomásra való megérkezésük után kezdődött, amikor 1,01 órával később feküdtek le és 50 perccel később keltek fel, mint előzőleg. Az állomáson gyakorlatilag csak mesterséges fény érte őket, az ablakon kitérítve az állomás helyzetétől függően láthattak napfényt.

Az asztronauták fejére rugalmas szalag volt erősítve integrált Ag/AgCl elektródákkal a polygraphiás regisztráláshoz, az EEG elektródák a nemzetközi 10–20 rendszernek megfelelően voltak elhelyezve. A testhőmérsékletet rectalis termisztorral mérték. Az Oxford Medilog nyolccsatornás rekorder által rögzített adatokat a közeli laboratóriumban értékelték ki.

A circadian ritmusfázisokat a testhőmérséklet görbéi alapján határozták meg. Eszerint a négy asztronauta közül háromnál (no. 1, 2, 3) átlag 2,01 órás késés következett be. Alvás alatt a testhőmérséklet magasabb volt az űrben (36,83 °C), mint a Földön (36,73 °C), a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p = 0,616$). Ez a testhőmérséklet amplitúdójának a csökkenésére utalhat.

A fáziskésés a circadian szinkronizáló hiányával magyarázható, mivel az űrállomáson nincs természetes 24 órás fény/sötétség ciklus. Így a circadian biológiai óra belső periódusa érvényesül, ami emberen hosszabb 24 óránál. A fáziskésés az első napon megjelent és a 30 nap alatt nem változott.

Ami az alvás mintáját illeti, az 1., 2. és 3. asztronautánál az első REM periódus hamarabb következett be az űrben, mint a Földön, és a második non-REM több deltaalvást tartalmazott az alapvizsgálatéhoz képest. A három első non-REM periódus időtartamát

elemezve szignifikáns kölcsönhatás mutatkozott az űrrepülés és az alvási ciklus között, amit az első non-REM periódus okozott, rövidebb lévén az első REM periódus gyorsabb jelentkezése miatt. A harmadik non-REM periódus az űrben tovább tartott (80,4 perc), mint a Földön (67,9 perc). Az alvás megfigyelt változásai nem átmeneti jelenségek voltak, hanem folytatódtak a 30 nap alatt.

A negyedik asztronautánál a többitől eltérő alvási zavarok jelentkeztek. Alvási ideje jóval rövidebb volt, az első REM periódus később jelentkezett és az alvás hatékonysága is csökkent. Úgy látszik, egyike volt azoknak az űrrepülőeknek, akiknél „űr-álmatlanság” alakul ki.

M. Odorfer Magdolna dr.

Oxyologia

Sürgősségi orvoslás. Stahmer, S. A. (Department of Emergency Medicine, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, USA): BMJ, 1998, 316, 1071.

A sürgősségi orvoslás mint a medicina ága rohamosan fejlődik. Ez a szakma az Egyesült Államokban évente több mint 90 millió betegnek nyújt azonnali általános ellátást. Az életmentő beavatkozásokon túl a sürgősségi osztály mintegy biztonsági háló is szerepel, mivel korlátozás nélkül el látja azokat, akik más módon nem jutnak egészségügyi ellátáshoz.

A tanulmány a sürgősségi orvoslás három egymástól igen különböző területének újdonságairól számol be. A témák választása az utóbbi két évben a szakma neves képviselői által gyakran citált folyóiratok igényes közleményeinek száma és ezek jelenlegi és lehetséges sürgősségi ellátásra gyakorolt hatásuk alapján történt. A Medline-on keresztüli keresés módszerével az alábbi témák újdonságairól számol be a szerző.

Akut szívvischaemia szűrése. Az Egyesült Államokban évente több mint 6 millió beteg jelentkezik a sürgősségi osztályokon mellkasi fájdalom miatt. Az orvos célja azoknak a betegeknek a mielőbbi felismerése, akik a thrombolyticus kezelés várományosai, valamint a cardialis ischaemia okozta fájdalom miatt jelentke-

zőket csoportosítani az eltérő kockázat alapján. Az anamnézis, fizikális vizsgálati lelet és a 12 elvezetéses EKG mellett számos kiegészítő módszer áll rendelkezésre. Ezek közül különösen ígéretesnek tűnik a különböző szívenzimek vizsgálata, a terheléses vizsgálat és az akut perfúziós vizsgálat Tc^{99m}-mal jelzett sestamibiummal.

Az egyszeri, a felvételtkor meghatározott kreatinin kináz MB (CK-MB) értéknek csupán 50%-os a szenzitivitása az akut myocardialis infarctus kimutatására. 3. ill. 6 óra múlva ismételve a vizsgálat szenzitivitása 90, illetve 95%-os. A myoglobinnal egy kis molekulású markere a szívinfarktushoz és a szérumban a CK-MB megjelenése előtt kimutatható. A myoglobin szintje a szérumban infarctus után két órával megduplázódik és 4 óra múlva tetőzik. Rendkívül szenzitív, de a CK-MB meghatározáshoz képest kevésbé specifikus módszer. A specificitás jelentősen növelhető, ha a myoglobint egy I-es típusú vázizomra jellemző enzim, a III-as típusú karboanhidráz arányában határozzák meg. Így változatlan szenzitivitás mellett sokkal specifikusabb módszer áll rendelkezésünkre, mellyel az első három órán belül kétszer annyi infarktusz beteget tudunk felismerni, mintha csak a CK-MB-t határoznánk meg. A troponin T és I igen specifikus enzimek a szívizom károsodására, viszonylag később jelennek meg a szérumban, így korai vizsgálat esetén kevésbé érzékeny módszer. Egyesek szerint magasabb szintje nagyobb kockázatot jelent az instabil anginás betegek számára, a szívinfarktusra tekintve.

A terheléses EKG-vizsgálat széles körben alkalmazott a kardiológiai gyakorlatban. Egyre több vizsgálat foglalkozik az akut mellkasi fájdalommal jelentkező betegek terheléses vizsgálatával. A sürgősségi kórházi felvételek számának csökkentése és a betegek jelentős részének ambuláns kivizsgálása a cél. Jelenleg csak alacsony kockázatú betegeket (normál EKG és szívenzimek) terhelnek klinikai kísérletekben, úgy tűnik az ő esetükben ez egy biztonságos, a felesleges kórházi felvételek számát csökkentő módszer.

A vénába adott Tc^{99m}-mal jelölt sestamibiumot a myocardium a lokális véráramlás arányában veszi fel. Az alkalmazás után órákig a szív-

izomban marad, ellentétben a gyorsan kimosódó Tc₂₀₁-gyel. Az eddigi számos, de kis betegszámon végzett prospektív vizsgálat alapján igen érzékeny és specifikus módszer a szívinfarktusz és instabil angina kimutatása terén, atípusos anamnézis és eltérés nélküli EKG esetén. A vizsgálat 94–100%-os negatív prediktív értéke figyelemre méltó.

Egyre több figyelem fordul a sürgősségi osztályok szerepére a családon belüli bántalmazás eseteinek felismerésében és az azokba történő esetleges beavatkozásban. A nemrégiben megjelent közlemények alapján az Egyesült Államokban a sürgősségi osztályokon végzett felmérések szerint a nők harmada-fele már részesült erőszakos cselekményben, bántalmazásban. Prospektív vizsgálatok alapján minden korcsoportot beleértve, a sürgősségi osztályokon a

nők jelentkezéseinek 2–25%-a kapcsolódik közvetlenül családon belüli bántalmazáshoz. A felmérések alapján a fiatal nők, különösen a terhesek, testi fogyatékosok és kábítószerélvezők a legveszélyeztetettebb csoportok. Lényegesen gyakrabban fordul elő a biztosítással nem rendelkező polgárok között. Bár nincs típusos sérülés vagy sérüléskombináció, mely kórjelző lenne a bántalmazott nők esetére, de a leggyakrabban az arcon, nyakon, törzsön és a gáton vannak sérülések. A dobhártyaszakadás igen jellemző sérülés a családon belüli erőszakos cselekményekre. Jellemző lehet továbbá a sértett gyakori felbukkanása az egészségügyi ellátás legkülönbözőbb szintjein, ismételt telefonok és jelentkezések a sürgősségi ambulanciákon.

A sürgősségi medicinával foglalkozó orvosok által végzett ultrahang-viz-

gálat gondolata nem új, de eddig kevés közlemény számolt be ezen vizsgálatok klinikai jelentőségéről. Úgynevezett célzott, fókuszált vizsgálatról van szó, mely során a nem radiológus vizsgáló gyors vizsgálattal valamilyen akut differenciáldiagnosztikai problémát old meg. A sürgősségi orvoslásban eddig főleg a méhen kívüli terhesség, a szabad hasúri folyadék, az epekövek, a hasi aorta aneurysma és a hydronephrosis kimutatásában volt használatos. Legfontosabb a vizsgáló rutinja, megfelelő gyakorlattal a sürgősségi ellátással foglalkozó orvosok a radiológus vizsgálókhoz hasonló eredménnyel végezhetik a célzott vizsgálatokat a fenti területeken. Új területeket nyithat meg mélyvénás thrombosis vizsgálata és az ultrahang-vezérelt invazív beavatkozások végzése.

Balogh Zsolt dr.

LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

Quo vadis „suprema lex”

T. Szerkesztőség! Simon Kornél professzor „kényes” (?), tisztességes gondolatokkal, kételyekkel áll az orvostársadalom elé, amikor az orvos tevékenységét vizsgálja kritikus és kissé szomorú szemmel a mai medicinában. Sokan állunk kételyekkel, elégedetlenségekkel tevékenységünk előtt. Megalkudva azzal, hogy a nagyszerű fejlődés, amely szakmánkban bekövetkezett, rombolásokat is végzett az orvos-beteg kapcsolatban, az orvos magatartásában (s talán lelkében is). Nagyon fontos, hogy lelkiismeretes kollégák a napi rutin örlésében is rámutassanak azokra a pontokra, ahol a baj bekövetkezett, mert ez döbbsen rá kisiklásokra és emel ki az elkeseredésből vagy beletörődésből és vezet rá, hogy a fejlődés csapdái nem végzetes csapásnak, munkánkat deformáló végzetnek tekintsük, hanem leküzdendő és leküzdhető álhajtásoknak.

Hiszünk a fejlődés áldásában, ki kíváncskodik vissza a fogász nélküli világba, a villanylámpa nélküli sötétségbe? Amellett meg vagyok győződve arról, hogy mindaz, ami ma zavarja az ideális munkamorált, kiküszöbölhető.

Nagyon igaz, amit Simon kolléga fölhoz: „A tudomány a betegágy mellett szerzett élményből fakadt”, „Volt hitünk abban, amit csináltunk” (miben lett volna az 50-es 60-as években, ha nem ebben?), „nem kívülről rendelték meg a témát”. [Ez is igaz, de azért a témaválasztást a nyugati prosperáló intézetekben régóta a divat határozta meg, az arriválási érdek és kevésbé a beteg szempontja. A pénz (szponzor) érdek alapvetően kormányozta az „érdeklődést”.] Igaz, nálunk az érvényesült, amit Simon professzor leírt: anyagi

érdektelenségünk tartotta tisztességünket és lelkesedésünket is.

Nem fűzök kommentárt a „technokrata zsonglőr specialista” s a divatból kimenő ágyszélre ülő, töprengő orvos között hánynódó mai beteg helyzetéhez, mert száz százalékosan egyetértek a szerzővel, saját kétoldalú tapasztalatból is.

De a cikk harmadik fő mondanivalója mellett nem tudok elmenni: „a kihaló betegorientált klinikai kutatás” és a divatos „termékorientált tudomány” jogos szembeállításával. Nem ennek lényegével, mert a két kategória ég és föld. Viszont mindnyájan bűnösök és áldozatok vagyunk egyidőben: kiszolgáltatottságunk (súlyos alulértékeltségünk) látszólag fölment: mert amíg az orvosnak nincs pénze könyvre, kongresszusi részvétellel, műszerre, addig megragadja a felkínált „alkalmakat”. Menthethük magunkat: legtöbbször jó árut propagálunk (kérdés, annyival jobbat-e?). Etikánk sérül, veti fel a szerző. Mennyiben sérül? – elemzem magamban. Ez az egyéntől függ, mennyi igaz hírt ment át, szűri ki a hamisított vagy legalábbis méreteiben eltúlzott kongresszusi anyagokból, kapcsolatait mennyire tudja betegei (és nem saját arriválása) érdekében hasznosítani? Világosabb a bűnlajstroma a gazdag országok túlfizetett orvosainak, akiknél már valóban megkérdőjelezhető, mért adják el a lelkeket az ördögnek, mikor nem szorulnak rá. Mert eladják, ezt bármely kongresszus, „tanulmányút” igazolja.

Egy biztos: a beteg érdeke egy: hogy jól gyógyítsák (ebben az új tudásanyag segít, de vajon a kongresszusok adják-e ezt meg?) és kívánsága, hogy orvosa ne hagyja el még egy napra sem. A Fornet klinikán és nyilván a Hámori klinikán is, meg a

többsin elképzelhetetlen volt, hogy valaki szombaton, sőt vasárnap is ne nézzon be az osztályára, legalább rövid tájékozódásra. Ma is működnek klinikák, ahol az intenzív osztály vezetője jelenik meg először szombat-vasárnap reggel, majd benéz az operátor is az intenzív osztályra, meg saját betegeihez! Semmi se nyugtathatja meg a beteget ennél jobban.

Ezért javasoltam már máshol is, hogy limitálni kellene a gyógyító orvos távolléteit. Mennél „előkelőbb helyezesű” egy intézmény, annál gyakrabban vannak távol az orvosok megbeszélésen, konferencián, kongresszuson, összejövetelen. Meg lehetne állapodni abban, s ez főleg a Kamara hatásköre, hogy egy orvos hány napot, tizet, két hetet hiányozhat-e „tudományos”, „szervezői”, „előadás” stb. címen évenként. A „céh” adományozhatna külön kimenőt akkor, ha az illető az ország hírneve érdekében tenne eleget egy feladatnak, meghívásnak.

Vagy pedig legyenek tudomány-diplomáták, akik járják a világot (nem tudom kinek a pénzén?), vagy dolgoznának kiváló kutatók speciális témán külföldön, hivatalosan, meghatározott ideig. Ez is elviselhetőbb, mint a havonta 1–2 × is ilyen-olyan címen hiányzó klinikus. (Persze amíg az orvosok anyagi helyzete nem változik meg, addig nagyon nehéz a tisztességet százalékosan behajítani akarni.)

De nagyon fontos, hogy dolgainkról – szakmaiakról és morálisakról egyaránt –, ahogy Simon kolléga kezdeményezte, együtt elgondolkojunk. Ha magunkban elrendeztük dolgainkat, könnyebb lesz megbirkózni a vádakkal, amelyek kívülről érnek, jogosan vagy eltúlzottan. Ha egyáltalán létezik eltúlzottság a beteg ember megterhelhet pszichéje felől?

Hankiss János dr.



DEBRECENI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEM NÉPEGÉSZSÉGÜGYI ISKOLA

4028 Debrecen, Pf. 2. 4028 Debrecen, Kassai út 26/b.
Telefon: 06 (52) 460-190. Fax: 06 (52) 460-195



PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

A Debreceni Orvostudományi Egyetem Népegészségügyi Iskolája az Egészségügyi Szolgáltatások és Menedzsment Világbanki Program Népegészségügyi Iskola alprogramjának megvalósítása keretében 1998. szeptemberétől másod-diplomát adó egészségügyi minőségfejlesztési és minőségbiztosítási szakemberképzést indít be.

A képzési program összeállításának keretében a Népegészségügyi Iskola szakértőket keres a másodéven sorra kerülő szakirányú modulok oktatási programjának kidolgozására, ezen belül a tematika, oktatási segédanyagok összeállítására. A felhívás az alábbi modulok kidolgozására vonatkozik (a zárójelbe tett szám a modul oktatási óráinak számát jelenti):

- Indikátorok az egészségügyben (50 óra)
- Minőségfejlesztési módszerek (50 óra)
- Minőségügyi rendszerek (50 óra)
- Egészségügyi menedzseri alapismeretek (75 óra)
- Minőségügyi alapismeretek (50 óra)
- Egészségügyi szolgáltatások értékelése (25 óra)
- Projekt menedzsment (25 óra)
- Infekciókontroll (25 óra)

A feladat részletes leírását és időbeli ütemezését, valamint a pályázati követelményeket tartalmazó feladatterv (Terms of Reference) a Népegészségügyi Iskola tanulmányi felelősetől igényelhető. A kiválasztott szakértők díjazása a világbanki szakértőkre vonatkozó díjszabások szerint történik.

A kiválasztásra kerülő szakértőnek a következő legfontosabb pályázati követelményeknek kell eleget tennie:

- tudományos fokozat (Ph.D.) az adott szakterületen,
- hazai és nemzetközi elismertség,
- a szakterület hazai és nemzetközi szakirodalmának és oktatásának ismerete,
- felsőoktatásban szerzett oktatási tapasztalat,
- oktatási programok kidolgozása terén szerzett tapasztalat,
- megbízható angolnyelv-tudás.

A pályázatnak tartalmaznia kell:

- a kidolgozandó modul(ok) megjelölését,
- a „Feladatterv” alapján megfogalmazott előzetes elképzeléseket az oktatási tematikára vonatkozóan.

A pályázathoz kérjük csatolni:

- a pályázó részletes szakmai önéletrajzát,
- az adott témához kapcsolódó legfontosabb publikációinak listáját,
- a kutatási tevékenység rövid leírását,
- az adott területre vonatkozó eddigi oktatási tevékenység részletes kifejtését (oktatott témakörök, helyszín és milyen minőségben oktatott),
- a témához kapcsolódó külföldi tanulmányutak felsorolását,
- valamint a legmagasabb iskolai végzettséget és a nyelvismeretet igazoló dokumentumok fénymásolatát.

Az elbírálás a világbanki szakértők kiválasztására vonatkozó szabályok szerint történik, a döntést a világbank hazai képviselőjének vezető szakértője fogja jóváhagyni.

A pályázatokat a Népegészségügyi Iskola igazgatójához kell eljuttatni a Népegészségügyi Iskola címére, legkésőbb 1998. szeptember 15-ig.

BESZÁMOLÓK

Orvosi Szövetség Földünk Környezetéért

A Harvard Orvosegyetem Egészség és Globális Környezet Központja (USA) Symposiumának Kiáltványa
Nápoly, 1998. május 17–19.

Orvosok, egészségügyi s környezet-tudományi kutatók, valamint nemzetközi orvosi egyetemek képviselői találkoztak Olaszországban a nápolyi Filozófiai Tudományok Intézetében az emberek egészségét és életét eddig még soha nem észlelt mértékben veszélyeztethető környezeti változások megvitatására. Ezek a Föld biofizikai rendszerei: az időjárás, az ózonréteg, a föld termékenysége, friss víz ellátása, a szárazföldet és óceánokat benépesítő fajták sokfélesége és az élet sokoldalúan összefüggő hálózatának fennmaradását biztosító tényezők változásai egyre súlyosabban érintik az emberiség életét és jövőjét.

A biológiai források jelenlegi mérvű kizsákmányolását nem lehet fenntartani. Az emberiség máris a természet évi biológiai termelésének több, mint 40%-át használja fel. Az erdőirtás és a lakóterületek elvesztése következtében a fajtapusztulás 100-szor, 1000-szer nagyobb, mint a természetes pusztulás foka.

Az előre jelezhető éghajlati változások nagysága a következő évszázadban nagyobb fokú, mint azt az elmúlt 10 000 évben tapasztalták a velejáró széleskörű súlyos veszélyekkel, mint pl. a hőhullámok és fertőző betegségek kitörése okozta fokozott halálozás.

Az említett folyamatok között ma még nem teljesen feltárt bonyolult kölcsönhatások vannak, amelyek a hatások fokát súlyosbíthatják. Pl. az erdőirtások hozzájárulnak az éghajlatváltozáshoz és csökkentik az erdőkben élő fajták sokféleségét, ami viszont tovább befolyásolja az éghajlati változásokat. A dél-olaszországi végzetes mocsárcsuszamlás szélsőséges éghajlati változások és erdőirtás együttes következménye volt.

Mindehhez hozzájárul, hogy az abszolút szegénységben élők száma állandóan növekszik, és jelenleg már meghaladja az 1,3 milliárdot. A legszegényebbeket érinti a legsúlyosabban a környezet pusztulása. Egyedül az elsődleges megelőzés szem-

pontjából is csökkenteni kell a szegénységet.

Az iparilag fejlett országok fogyasztói életszínvonal fokának emelése nem tartható fenn a jövőben: a fejlődés más útjára van szükség. Ha mindenki úgy élne, mint az átlag észak-amerikai, akkor a tudományos számítások szerint három bolygóra lenne szükség az élet fenntartásához.

A globális környezeti változásokról gyűjtött tárgyi bizonyítékok már ma is elég súlyosak ahhoz, hogy felismerjük a cselekvés szükségességét. Az okok és okozatok részletes, kimerítő bizonyítékainak hiánya nem mentesítheti a tettek hiányát.

A megelőzésnek minden szinten érvényt kell szerezni. Ez megkívánja a környezeti veszélyek okai és következményei elleni cselekvést. Korai fellépés csökkentené mind az emberek egészségének károsodását, mind a szükséges műszaki és gazdasági változtatások társadalmi költségeit. Az éghajlati változások leküzdése csökkentené a légszennyezés okozta emberi halálozást is. Annak tudatában, hogy tudományos kutatóként az ember egészségének szakmai öröként játszott szerepünk mire kötelez, élen kell járnunk a társadalom mozgósításában a környezeti változások alapvető okainak megszüntetésére. Ezért, akárcsak az Orvosok a Környezetért nemzetközi egyesülete, mi is a kollegáinkhoz és az egészségügyi szakemberek nemzetközi szervezeteihez fordulunk azzal a kéréssel, hogy csatlakozzanak az Orvosi Szövetség Földünk Környezetéért mozgalomhoz a közegészségügy védelme és fenntarthatósága érdekében.

A Szövetség fő célkitűzései

Első lépésként követelni kell minden ország kormányától, hogy

– a Kiotóban az üvegházi gázokról elfogadott politikát törvényerőre emeljék, és elősegítsék a szükséges még nagyobb csökkentésre irányuló nemzetközi megmozdulás eredményességét. Több beruházás szükséges az energiatékonyság javítására és a felújítható energiájú technológiák kialakítására;

– az emberi egészséget befolyásoló biológiai sokféleség szükségességének széleskörű megvitatása alapján írják alá a Biológiai Diversitás Conventióját. Iparilag fejlett országoknak biztosítani kell az erdőirtás és a biológiai környezet pusztításának csök-

kentését. Ennek érdekében szükséges a legszegényebb országok adósságait elengedni.

A Szövetség harcolni fog még annak érdekében, hogy

– minden nagyobb beruházás előtt felmérjék azok környezeti hatásait, részletesen megállapítsák azok rövid és hosszú távú hatásait az emberi egészségre, valamint kiszámítsák azok társadalmi költségeit;

– a fogyasztókat jobban fel kell világosítani arról, hogy milyen környezeti ára van az általuk használt termékeknek és szolgáltatásoknak. Minden fogyasztói termék egyszerű környezeti „lábnyom” jelzőit ki kell dolgozni és alkalmazni;

– több anyagi forrást kell biztosítani a környezeti változások okozta egészségkárosodás és annak várható következményeinek kutatására.

Felelősséget érzünk abban is, hogy mi magunknak is javítanunk kell a bonyolult kapcsolatrendszerének megértésére irányuló tudásunkat, valamint kollegáink, betegeink, a politikusok és a közönség felvilágosítását szolgáló tevékenységünket. Egészségügyi szakemberek gyakran végeznek felvilágosító tanácsadói munkát egyének és társadalmi csoportok életstílusának egészségesebb irányba történő megváltoztatására. Ezeket az alkalmakat is ki kellene használni a környezet védelme fontosságának megértésére. Orvosoknak azt is fel kell mérni, hogy ők gyakran követendő mintaképek. Ez történt pl. azokban az országokban, ahol az orvosok élen jártak a dohányzás megszüntetésében.

Az Egyesült Nemzetek Emberi Jogok Kinyilatkoztatásának 50. évfordulójának évében egyre nyilvánvalóbb, hogy közös cselekvésre van szükség a Föld életfenntartási rendszereinek megőrzésére, hogy a jövőendő nemzedékek jogát az egészséges élethez biztosítsuk.

Nápoly, 1998. május 17.

Egyetértéséről szóló aláírását (név, munkahely, cím, telefon, fax, E-mail) és esetleges kritikai megjegyzéseit kérjük küldje el a következő címre: Eric Chivian, MD, Director, Center for Health and the Global Environment, Harvard Medical School, 260 Longwood Av, Boston, Massachusetts 02115, USA, tel.: 1 617 432 0493, fax: 1 617 432 2595

Hollán Zsuzsa dr.

UVEK

Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

VESEKŐ



EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

„MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Telefon: 06 (1) 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 411-511
5. DEBRECEN:	DOTÉ Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 411-600
6. DEBRECEN:	Kenézy Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 413-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Vas Megyei Markusovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYŐR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 420-211
12. BAJA:	Baja Városi Kórház	Telefon: 06 (79) 422-233
13. EGER:	Markhot Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	Szolnoki MÁV Kórház	Telefon: 06 (56) 426-633
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 311-522
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 465-844
17. SOPRON:	Sopron M. J. V. Erzsébet Kórháza	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei Jogú Város Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzsar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 310-222
20. SZENTES:	Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-410
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Fejér Megyei Szent György Kórház	Telefon: 06 (22) 349-100
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Kórház	Telefon: 06 (74) 412-211
24. BUDAPEST:	SOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (1) 210-0796
25. VÁC	Jávorszky Ödön Városi Kórház	Telefon: 06 (27) 317-000
26. BUDAPEST	Bajcsy-Zsilinszky Kórház	Telefon: 06 (1) 260-0933
27. BERETTYÓÚJFALU	Területi Kórház	Telefon: 06 (54) 402-200

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:
Budapesten a Bajcsy-Zsilinszky Kórház Sebészeti Osztályán történik.
Tel.: 06 (1) 260-0933, 06 (1) 260-5460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

UVEK Kft.

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 06 (1) 201-3783

Az Országos Gyógyszerészeti Intézetben

1998. június 1. és június 30. között törzskönyvezett gyógyszerkészítmények

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
Methotrexate-Teva 50 mg por injekcióhoz	Teva	methotrexatum	50 mg	daganatellenes készítmény
Huma-Col-ASA 400 mg bélben oldódó filmtabletta	Humanpharma	mesalazinum	400 mg	bélben ható gyulladásgátló szer
Mivacron 10 mg/5 ml injekció	Glaxo Wellcome	mivacurium chloratum	10 mg/5 ml	izomrelaxáns
Mivacron 20 mg/10 ml injekció	Glaxo Wellcome	mivacurium chloratum	10 mg/10 ml	izomrelaxáns
Cynt 0,3 mg filmtabletta	Solvay	moxonidinum	0,3 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Mucothiol 150 por	ICN Hungary	methyl-N,S-diacetyl-cysteinum	150 mg	nyákoldó szer
Zantac 75 tabletta	Glaxo Wellcome	ranitidinum	75 mg	gyomorégés, hyperaciditás gyógyszere
Iodine tabletta	Lannacher	kalium jodatum	65 mg	sugárprofilaxis
Ac-rheum 5% krém	Acis-Pharma	ibuprofenum	5%	helyi gyulladásgátló szer
Ac-rheum 10% krém	Acis-Pharma	ibuprofenum	10%	helyi gyulladásgátló szer
Exelon 1,5 mg kapszula	Novartis	rivastigminum	1,5 mg	depresszió ellenes szer
Exelon 3,0 mg kapszula	Novartis	rivastigminum	3,0 mg	depresszió ellenes szer
Exelon 4,5 mg kapszula	Novartis	rivastigminum	4,5 mg	depresszió ellenes szer
Exelon 6,0 mg kapszula	Novartis	rivastigminum	6,0 mg	depresszió ellenes szer
Faxin 37,5 mg tabletta	Lederle	venlafaxinum	37,5 mg	antidepresszáns
Faxin 50 mg tabletta	Lederle	venlafaxinum	50 mg	antidepresszáns
Faxin 75 mg tabletta	Lederle	venlafaxinum	75 mg	antidepresszáns
Avonex injekció	Schering-Plough	interferonum beta-1 a	0,033 mg	sclerosis multiplex gyógyszere
Varihes (HES 450/0,7) 6% infúzió	Fresenius	hydroxyaethylamylum	6%	plazmapótló szer
Onkotrone 10 mg/5 ml injekció	Asta	mitoxantrinum	10 mg/5 ml	daganatellenes készítmény
Onkotrone 20 mg/10 ml injekció	Asta	mitoxantrinum	20 mg/10 ml	daganatellenes készítmény
Onkotrone 25 mg/12,5 ml injekció	Asta	mitoxantrinum	25 mg/12,5 ml	daganatellenes készítmény
Onkotrone 30 mg/15 ml injekció	Asta	mitoxantrinum	30 mg/15 ml	daganatellenes készítmény
Carboplatin-Teva 50 mg/5 ml injekció	Teva	carboplatinum	50 mg/5 ml	daganatellenes készítmény
Carboplatin-Teva 150 mg/15 ml injekció	Teva	carboplatinum	150 mg/15 ml	daganatellenes készítmény
Carboplatin-Teva 450 mg/45 ml injekció	Teva	carboplatinum	450 mg/45 ml	daganatellenes készítmény
Dipeptiven infúzió koncentrátum, 50 ml	Fresenius	N(2)-alanyl-L glutaminum	-	glutamin szükséglet kielégítésére
Dipeptiven infúzió koncentrátum, 100 ml	Fresenius	N(2)-alanyl-L glutaminum	-	glutamin szükséglet kielégítésére
Etoposide-Teva 100 mg/5 ml tartósítószermentes injekció infúzióhoz	Teva	etoposidum	100 mg/5 ml	daganatellenes készítmény
Etoposide-Teva 200 mg/10 ml tartósítószermentes injekció infúzióhoz	Teva	etoposidum	200 mg/10 ml	daganatellenes készítmény
Solpaflex 300 mg retard kapszula	SmithKline Beecham Pharma	ibuprofenum	300 mg	nem szteroid gyulladásgátló szer
Kredex 3,125 mg tabletta	SmithKline Beecham Pharma	carvedilolum	3,125 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Kredex 6,25 mg tabletta	SmithKline Beecham Pharma	carvedilolum	6,25 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Kredex 12,5 mg tabletta	SmithKline Beecham Pharma	carvedilolum	12,5 mg	vérnyomáscsökkentő szer

Készítmény neve	Előállító	Hatóanyag(ok)		Hatástani besorolás
		neve	tart.	
Kredex 25 mg tabletta	SmithKline Beecham Pharma	carvedilolum	25 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Cefzil 250 mg tabletta	Pharmavit	cefprozilum	250 mg	antibiotikum készítmény
Cefzil 500 mg tabletta	Pharmavit	cefprozilum	500 mg	antibiotikum készítmény
Ringer laktat – Hartmann infúzió, 500 ml	Human	elektrolitok	–	elektrolit egyensúlyt befolyásoló készítmény
Ringer laktat – Hartmann infúzió, 1000 ml	Human	elektrolitok	–	elektrolit egyensúlyt befolyásoló készítmény
Kytril paediatric oldat	SmithKline Beecham Pharma	granisetronum	200 µg/1 ml	hányáscsillapító szer
Venofer injekció	Chinoi	ferrum-hidroxid szacharoz komplex fibrinogen	100 mg	vas pótlására szolgáló készítmény
Haemocompletan P 1 g por infúzióhoz	Centeon	fibrinogen	–	fibrinogén pótlására szolgáló készítmény
Haemocompletan P 2 g por infúzióhoz	Centeon	fibrinogen	–	fibrinogén pótlására szolgáló készítmény
Physiotens 0,2 mg filmtabletta	Solvay	moxonoidinum	0,2 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Physiotens 0,3 mg filmtabletta	Solvay	moxonoidinum	0,3 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Physiotens 0,4 mg filmtabletta	Solvay	moxonoidinum	0,4 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Cortef 5 tabletta	Pharmacia-Upjohn	hydrocortisonum	5 mg	szisztémás kortikoszteroid
Cortef 10 tabletta	Pharmacia-Upjohn	hydrocortisonum	10 mg	szisztémás kortikoszteroid
Klacid UNO retard filmtabletta	Abbott	clarithromycinum	500 mg	antibiotikum
Survanta intratrachealis szuszpenzió	Abbott	foszfolipid	–	légzési elégtelenség kezelésére
Rigesoft tabletta	Richter	levonorgestrelum	0,75 mg	sürgősségi fogamzásgátló
Yohimbin „Spiegel” tabletta	Solvay	yohimbini- chloratum	5 mg	potenziajavok kezelésére
Siofor 500 filmtabletta	Berlin Chemie	metforminium chloratum	500 mg	orális antidiabetikum
Siofor 850 filmtabletta	Berlin Chemie	metforminium chloratum	850 mg	orális antidiabetikum
Modustatine 0,25 mg/5 ml injekció	Sanofi Winthrop/Chinoi	somatostatinum	0,25 mg/5 ml	radiológiai vizsgálatokra
Modustatine 2 mg/2 ml injekció	Sanofi Winthrop/Chinoi	somatostatinum	2 mg/2 ml	gastrointestinális fistulák és vérzések kezelésére
Penicillin-V-Wolff filmtabletta	Wolff	phenoxymethyl- penicillinum kalcium	1 000 000 NE	antibiotikum készítmény
Penicillin-V-Wolff szuszpenzió	Wolff	phenoxymethyl- penicillinum kalcium	60 000 NE/1 ml	antibiotikum készítmény
Setegis 1 mg tabletta	Egis	terazosinum	1 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Setegis 2 mg tabletta	Egis	terazosinum	2 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Setegis 5 mg tabletta	Egis	terazosinum	5 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Setegis 10 mg tabletta	Egis	terazosinum	10 mg	vérnyomáscsökkentő szer
Depo-Medrol 40 mg/ml	Pharmacia-Upjohn	methylprednisolonum aceticum	40 mg/1 ml	szisztémás hatású glukokortikoid
Depo-Medrol 80 mg/ 2 ml injekció	Pharmacia-Upjohn	methylprednisolonum aceticum	80 mg/2 ml	szisztémás hatású glukokortikoid
Depo-Medrol 40 mg/ml injekció előretöltött fecskendőben	Pharmacia-Upjohn	methylprednisolonum aceticum	40 mg/1 ml	szisztémás hatású glukokortikoid
Depo-Medrol 80 mg/2 ml injekció előretöltött fecskendőben	Pharmacia-Upjohn	methylprednisolonum aceticum	80 mg/2 ml	szisztémás hatású glukokortikoid
APC-ac pezsgőtabletta	Acis-Pharma	acidum acetylsalicylicum paracetamolum coffeinum	250 mg 200 mg 50 mg	kombinált fájdalomcsillapító szer
Vitamin C 500 mg filmtabletta	Egis	acidum ascorbicum	500 mg	C-vitamin-készítmény
Innogen 600 mg filmtabletta	Egis	gemfibrozilum	600 mg	lipidcsökkentő szer

Megjegyezzük, hogy a törzskönyvezett gyógyszerkészítmények csak az Országos Gyógyszerészeti Intézet forgalomba hozatali engedélyével – a Népjóléti Közlönyben történő kihirdetése után – kerülhetnek forgalomba.

Dr. Hardy Gézáné – OGYI Törzskönyvező Osztály
(1051 Budapest, Zrínyi u. 3.)

A Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemen habilitált kollégák névsora

Az 1993–1994. tanévben lefolytatott habilitációs eljárások:

1. **Dr. Herczeg János**, az orvostudomány doktora, egyetemi docens, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
2. **Dr. Édes István**, az orvostudomány kandidátusa, egyetemi adjunktus, SZOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika
3. **Dr. Tóth Csaba**, az orvostudomány doktora, osztályvezető urológus szakfőorvos, Kecskemét, Hollós József Kórház-Rendelőintézet
4. **Dr. Hammer Helga**, az orvostudomány kandidátusa, egyetemi docens, SZOTE Szemészeti Klinika
5. **Dr. Badó Zoltán**, az orvostudomány doktora, c. egyetemi docens, Szenté, Megyei Önkormányzat Kórháza
6. **Dr. Simonka János Aurél**, az orvostudomány kandidátusa, egyetemi adjunktus, SZOTE Traumatológiai Klinika
7. **Dr. Gervain Mihály**, az orvostudomány kandidátusa, urológus szakfőorvos, Orosháza, Városi Önkormányzat Kórháza
8. **Dr. Mihály András**, az orvostudomány kandidátusa, egyetemi docens, SZOTE Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet
9. **Dr. Godó György**, az orvostudomány doktora, szülész-nőgyógyász szakorvos, Kecskemét, Megyei Kórház
10. **Dr. Nagy Erzsébet**, az orvostudomány doktora, egyetemi docens, SZOTE Központi Klinikai Mikrobiológiai Laboratórium
11. **Dr. Járdánházy Tamás**, az orvostudomány kandidátusa, egyetemi docens, SZOTE Ideg- és Elmegyógyászati Klinika, Neurológia
12. **Dr. Török László**, c. egyetemi docens, vezető főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Megyei Önkormányzat Rendelőintézet Bőrgyógyászata, Kecskemét
13. **Dr. Husz Sándor**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Bőrgyógyászati Klinika
14. **Dr. Jancsó Gábor**, egyetemi docens, az orvostudomány doktora, SZOTE Élettani Intézet
15. **Dr. Tankó Attila**, főorvos, az orvostudomány doktora, Szent István Kórház, Urológiai Osztály, Budapest
16. **Dr. Túri Sándor**, egyetemi docens, az orvostudomány doktora, SZOTE Gyermekgyógyászati Klinika
17. **Dr. Farkas Beatrix**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Bőrgyógyászati Klinika
18. **Dr. Apró György**, osztályvezető főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Fejér Megyei Szent György Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztálya, Székesfehérvár
19. **Dr. Rakonczay Zoltán**, a biológiai tudományok doktora, tudományos főmunkatárs, SZOTE Központi Kutató Laboratórium
20. **Dr. Szécsi János**, szívsebész szakorvos, az orvostudomány kandidátusa SZOTE Szívsebészeti Önálló Osztály
21. **Dr. Falkay György**, egyetemi docens, az orvostudomány doktora, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
22. **Dr. Pusztai Rozália**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Mikrobiológiai Intézet
23. **Dr. Petri András**, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Sebészeti Klinika
24. **Dr. Szabó Elek**, c. egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Egészségügyi Főiskola
25. **Dr. Végh Pál**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kísérletes Sebészeti Intézet
26. **Dr. Duda Ernő**, c. egyetemi docens, a biológiai tudomány doktora, MTA SZBK Biokémiai Intézet, Szeged

Az 1994–1995-ös tanévben lefolytatott habilitációs eljárások:

27. **Dr. Borbényi Zita**, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika
28. **Dr. Erős István**, egyetemi docens, a gyógyszerészeti tudományok doktora, SZOTE Gyógyszertechnológiai Intézet
29. **Dr. Varga Gyula**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika
30. **Dr. Lichtenberger György**, osztályvezető főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Szent Rókus Kórház, Fül-Orr-Gége Osztály, Budapest
31. **Dr. Petri Ildikó**, biológiai szaktanácsadó, a biológiai tudományok kandidátusa, SZOTE Vértranszfúziós Állomás
32. **Dr. Várkonyi Tibor**, osztályvezető főorvos, docens, az orvostudomány doktora, Réthy Pál Kórház-Rendelőintézet, Békéscsaba
33. **Dr. Baláspiri Lajos**, egyetemi docens, a kémiai tudományok doktora, SZOTE Orvosi Vegytani Intézet
34. **Dr. Hógye Márta**, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika

35. Dr. Thurzó László, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Onkoterápiás Klinika
36. Dr. Pávics László, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium
37. Dr. Pál Attila, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
38. Dr. Farkas Gyula, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Sebészeti Klinika
39. Dr. Szöllösi János, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
40. Dr. Forster Tamás, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE II. sz. Belgyógyászati Klinika
41. Dr. Szabó János, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
42. Dr. Bártfai György, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
43. Dr. Dombi György, egyetemi docens, a kémiai tudomány kandidátusa, SZOTE Gyógyszerészeti Vegytani Intézet
44. Dr. Hajnal Ferenc, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika

Az 1995–1996-os tanévben lefolytatott habilitációs eljárások:

45. Dr. Simon István, a biológiai tudományok doktora, MTA SZBK Enzimológiai Intézet, Budapest
46. Dr. Szigetvári Iván, egyetemi docens, az orvostudomány doktora, HIETE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
47. Dr. Sztrihai László, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, UAE University, Al Ain
48. Dr. Várkonyi Ágnes, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Gyermekgyógyászati Klinika
49. Dr. Fazekas Tamás, egyetemi adjunktus, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
50. Dr. Iványi Béla, egyetemi docens, az orvostudomány doktora, SZOTE Pathológiai Intézet
51. Dr. Mándi Yvette, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Mikrobiológiai Intézet
52. Dr. Koller Ákos, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kísérletes Sebészeti Intézet
53. Dr. Raskó István, c. egyetemi docens, a biológia tudomány kandidátusa, MTA SZBK Genetikai Intézet
54. Dr. Tomcsányi István, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, HIETE Szív- és Érszervi Klinika, Budapest
55. Dr. Sulyok Endre, c. egyetemi tanár, az orvostudomány doktora, Baranya Megyei Kerpel-Fronius Ödön Gyermek-kórház és Csecsemőotthon, Pécs
56. Dr. Kemény Lajos, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Bőrgyógyászati Klinika
57. Dr. Csikos Mihály, c. egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, Szeged MJV Önkormányzat Kórháza, Szeged
58. Dr. Laczkovits László, egyetemi docens, a biológiai tudomány doktora, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kísérletes Sebészeti Intézet
59. Dr. Hódi Klára, egyetemi docens, a gyógyszerészeti tudomány kandidátusa, SZOTE Gyógyszertechnológiai Intézet
60. Dr. Baltás Béla, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Sebészeti Klinika
61. Dr. Bak Mihály, főorvos, az orvostudomány doktora, Országos Onkológiai Intézet, Budapest
62. Dr. Báthori Mária, egyetemi adjunktus, a kémiai tudomány kandidátusa, SZOTE Gyógynövény és Drogismereti Intézet
63. Dr. Bernard Artúr, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Kaáli Nőgyógyászati Intézet, Budapest
64. Dr. Borbóly József, laboratórium vezető, az orvostudomány kandidátusa, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest
65. Dr. Boros Mihály, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kísérletes Sebészeti Intézet
66. Dr. Borsodi Anna, tudományos tanácsadó, a biológiai tudomány doktora, MTA SZBK Biokémiai Intézet
67. Dr. Döbrönte Zoltán, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely
68. Dr. Gerő György, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Szent Imre Kórház-Rendelőintézet, Budapest
69. Dr. Gyurkovits Kálmán, orvosigazgató, az orvostudomány kandidátusa, Somogy Megyei Tüdő- és Szív-kórház, Mosdós
70. Dr. Korányi László, főorvos, az orvostudomány doktora, Állami Szív-kórház, Balatonfüred
71. Dr. Mester János, tudományos főmunkatárs, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Központi Izotópdiaosztikai Laboratórium
72. Dr. Mohácsi Gábor, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
73. Dr. Prágai Béla, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Mikrobiológiai Intézet
74. Dr. Rudas László, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Belgyógyászati Intenzív Osztály
75. Dr. Szabó Gyula, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kóreléptani Intézet
76. Dr. Temesvári Péter, főorvos, az orvostudomány doktora, Dr. Diószilágyi Sámuel Kórház, Makó
77. Dr. Ungár László, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Szent István Kórház, Budapest

1996–1997. tanév első felében lefolytatott habilitációs eljárások:

78. Dr. Ésik Olga, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest
79. Dr. Kahán Zsuzsanna, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Vas Megyei Markusovszky Kórház, Szombathely
80. Dr. Molnár-G. Béla, adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
81. Ifj. Dr. Obál Ferenc, docens, az orvostudomány doktora, SZOTE Élettani Intézet
82. Dr. Pajor László, adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SOTE Urológiai Klinika, Budapest
83. Dr. Pápay Dénes, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Országos Közegészségügyi Intézet, Budapest

84. Dr. Pokorny Gyula, docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
85. Dr. Révész Piroksa, docens, a gyógyszerészeti tudomány kandidátusa, SZOTE Gyógyszerkeletológiai Intézet
86. Dr. Sándor László, docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Traumatológiai Klinika
87. Dr. Szatmáry László, docens, az orvostudomány kandidátusa, SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest
88. Dr. Veress Gábor, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Állami Szívkórház, Balatonfüred
89. Dr. Wittmann Tibor, docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika

Az 1996/97-es tanév második felében lefolytatott habilitációs eljárások:

90. Dr. Ábrahám György, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
91. Dr. Bauer Nándor, ny. főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Magyar Imre Kórház, Ajka
92. Dr. Bodrogi István, c. egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, Országos Onkológiai Intézet, Budapest
93. Dr. Engelhardt József, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Ideg- és Elmegyógyászati Klinika, Neurológia
94. Dr. Fischer János, egyetemi docens, a biológiai tudomány doktora, SZOTE Biokémiai Intézet
95. Dr. Lipták József, főigazgató h., a gyógyszerész tudomány kandidátusa, Országos Gyógyszerészeti Intézet, Budapest
96. Dr. Matkó Ida, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SOTE Ér- és Szívsebészeti Klinika, Budapest
97. Dr. Mátyus Péter, kutatásvezető, a kémiai tudomány kandidátusa, Gyógyszerkutató Intézet, Budapest
98. Dr. Novák Zoltán, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Gyermekgyógyászati Klinika
99. Dr. Siklós Pál, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Szent István Kórház, Budapest
100. Dr. Takács Tamás, egyetemi adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE I. sz. Belgyógyászati Klinika
101. Dr. Taródi Béla, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Mikrobiológiai Intézet
102. Dr. Vattay Péter, c. egyetemi docens, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Zala Megyei Kórház, Sebészeti Osztály, Szombathely

Az 1997/98. tanév első felében lefolytatott habilitációs eljárások:

103. Dr. Frenyó Sándor, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Országos Traumatológiai Intézet, Budapest
104. Dr. Jánossy Tamás, adjunktus, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Kísérletes Sebészeti Intézet
105. Dr. Merchenthaler István, kutatásvezető munkatárs, az orvostudomány doktora, Weyth Ayerst Womans Health Research Institute, Radnor, USA
106. Dr. Miczák András, egyetemi docens, a biológiai tudomány kandidátusa, SZOTE Mikrobiológiai Intézet
107. Dr. Nagymajtényi László, egyetemi docens, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Népegészségtani Intézet
108. Dr. Kiss Zoltán, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház, Makó
109. Dr. Kószó Ferenc, c. egyetemi docens, a biológiai tudomány kandidátusa, SZOTE Bőrgyógyászati Klinika
110. Dr. Kósa Ferenc, egyetemi docens, a biológiai tudomány doktora, az orvostudomány kandidátusa, SZOTE Igazságügyi Orvostani Intézet
111. Dr. Rahóty Pál, főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Országos Onkológiai Intézet, Budapest
112. Dr. Tekulics Péter, igazgató-főorvos, az orvostudomány kandidátusa, Gyermekkórház-Rendelőintézet, Szeged
113. Dr. Tóth Gábor, egyetemi docens, a kémiai tudomány kandidátusa, SZOTE Orvosi Vegytani Intézet

HÍREK

MEGHÍVÓ

A Fővárosi Szent János Kórház Tudományos Bizottsága 1998. szeptember 24-én 14 órakor tudományos ülést szervez. A tudományos ülés helye a kórház nagy előadóterme (Bp. XII., Diósárok u. 1.).

Az ülés témája: Regionális és országos betegellátás a Fővárosi Szent János Kórházban.

Üléselnök: Dr. Winkler Gábor
Program:

1. Regionális kardiológiai ellátás a Szent János Kórházban.

Prof. Dr. Jánosi András

2. Regionális gastroenterológiai ellátás.

Dr. Székely György, Dr. Demeter Pál

3. Regionális gyermeksebészeti ellátás a Szent János Kórházban.

Dr. Baksa József

4. Az orthopédiai ellátás regionális feladatai a Szent János Kórházban.

Dr. Sas László, Dr. Soós Pál, Prof. Dr. Krakovits Gábor

nm + 42 nm garzon + garázs 4-5 autóbeállási lehetőséggel, szeparált ikerházban, bevezetett rendelővel eladó.
Telefon: 376 81 25, e-mail: sosi @ alar-mix.net

UTILIS 1.0 házi-, gyermek-, üzemorsos rendszer egyben (50 000 Ft). Bevezető ár 25 000 Ft. Kérje ingyenes, postai demoverziókat. Tel.: (1) 418-02-70, (20) 686-373, (20) 524-536.

Sakköző orvosok
I. Biogal-Teva kupája '98.
versenykiírás

Hűvösvölgy végén magánrendelésre vagy cégeképviselőnek is alkalmas, 210

A verseny rendezője: Honvéd-Mediflóra SE sakkszakosztály

A verseny időpontja: 1998. szeptember 25-27.

A verseny helyszíne: Budapest, Központi Honvédkórház (Budapest XIII., Róbert K. krt. 44.)

A verseny főtámogatója: Biogal-Teva-Pharma Rt.

A verseny formája: 9 forduló, svájci rendszerben

Játékidő: 1-1 óra az egész partira

Díjazás:

I.	60 000,- Ft + vándorserleg
II.	50 000,- Ft
III.	40 000,- Ft
IV.	30 000,- Ft
V.	25 000,- Ft
VI.	20 000,- Ft
VII.	10 000,- Ft
VIII.	6 000,- Ft
IX.	5 000,- Ft
X.	4 000,- Ft

Különdíjak: A legidősebb résztvevő, legjobb női sakkozó és a legjobb minősítés nélküli résztvevő különdíjat kap.

Nevezési díj: nincs

Nevezési cím: Marti György, 1145 Budapest, Emma köz 6., Tel. és fax: 06-1-221-42-73

A nevezéseket minden esetben visszaigazolja a rendezőség – kérésre részletes programot küldünk.

PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Az Országos Vérellátó Szolgálat Központi Intézete keres orvos munkatársat. Feladat körébe tartozik a donor és terápiás hemaferézis felügyelete, csontvelő-transzplantációs munkában való részvétel. Belgyógyászati vagy intenzív szakképesítés előnyben. Tel.: 372-42-30

A Fővárosi Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *V. Fertőző Belgyógyászati Osztályán 1 fő pályakezdő orvos* részére.

Az osztály profilja HIV pozitív, AIDS, trópusi és parazitás betegek gyógyítása. Bérézés a közalkalmazotti bértábla szerint + Kollektív Szerződés szerinti pótlékok. A pályázatokat a 113/192. (VII. 14.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján a megjelenést követő 30 napon belül a kórház orvosigazgatójához lehet benyújtani.

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos-igazgatója pályázatot hirdet a IV. kerületi Szakorvosi Rendelőintézet Tüdőgondozójába *1 fő tüdőgyógyász* szakorvosi állás betöltésére. Jelentkezni lehet: dr. Bauknecht Éva gondozó vezető főorvosnál. Telefon: 3694-777. (1043 Budapest, Görgey Artúr út 30.)

A Fővárosi Önkormányzat Károlyi Sándor Kórház és Rendelőintézet (1041 Budapest, Nyár u. 103.) orvosigazgatója pályázatot hirdet az Intézet

Baleseti sebészet osztályára 1 fő orvos állás betöltésére.

Pályakezdők jelentkezését is várjuk.

Jelentkezés: dr. Zágh István osztályvezető főorvosnál. Tel.: 369-3873

A Fővárosi Szent László Kórház (1097 Budapest, Gyáli út 5-7.) főigazgatója pályázatot hirdet a kórház *I. Belgyógyászati-Haematológiai Osztályán 1 fő orvos* részére. Belgyógyászati, haematológiai szakvizsga, illetve gyakorlat előnyt jelent. Bérézés a közalkalmazotti bértábla szerint + Kollektív Szerződés szerinti pótlékok. A pályázatokat a 113/192. (VII. 14.) Korm. rendelet 5. § (1) bekezdése alapján a megjelenést követő 30 napon belül a kórház orvosigazgatójához lehet benyújtani.

A Készenléti Rendőrség Parancsnoka pályázatot hirdet *Egészségügyi Osztályon vezető főorvosi* beosztás betöltésére.

Pályázati feltételek: orvostudományi egyetemi végzettség általános orvosi diploma, belgyógyász vagy háziorvosi szakorvosi képesítés, magyar állampolgárság, büntetlen előélet, egészségi alkalmasság.

Pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány, diploma és szakorvosi oklevél másolata, OONY-ba vétel és MOK-tagság igazolása.

Állományviszonya: hivatásos, elérhető rendfokozat: alezredes.

Illetmény: A fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati

viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. törvény alapján (besorolása: I/VI.)

A pályázatot a Készenléti Rendőrség Parancsnokának „saját kezű bontásra” címezve (1581 Budapest Pf. 30.) 1998. szeptember 30-ig lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: 1998. október 15.

Érdeklődni a Készenléti Rendőrség Személyügyi Osztályvezetőjénél Gál József r. alezredesnél a 06 (1) 262-8143 telefonszámon lehet.

A Készenléti Rendőrség Parancsnoka pályázatot hirdet *Egészségügyi Osztályon szakorvosi* beosztás betöltésére.

Pályázati feltételek: orvostudományi egyetemi végzettség általános orvosi diploma, belgyógyász vagy háziorvosi szakorvosi képesítés, magyar állampolgárság, büntetlen előélet, egészségi alkalmasság.

Pályázathoz csatolandó: szakmai önéletrajz, három hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány, diploma és szakorvosi oklevél másolata, OONY-ba vétel és MOK tagság igazolása.

Állományviszonya: hivatásos, elérhető rendfokozat: alezredes.

Illetmény: A fegyveres szervek hivatásos állományú tagjainak szolgálati viszonyáról szóló 1996. évi XLIII. törvény alapján (besorolása: I/V.)

A pályázatot a Készenléti Rendőrség Parancsnokának „saját kezű bontásra” címezve (1581 Budapest Pf. 30.) 1998. szeptember 30-ig lehet benyújtani.

A pályázat elbírálásának határideje: 1998. október 15.

Érdeklődni a Készenléti Rendőrség Személyügyi Osztályvezetőjénél Gál József r. alezredesnél a 06 (1) 262-8143 telefonszámon lehet.